

Nivolumab (hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Ipilimumab)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-79

Version: 1.0

Stand: 11.09.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2086

DOI: 10.60584/A25-79

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Ipilimumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.06.2025

Interne Projektnummer

A25-79

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-79>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Ipilimumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-79>.

Schlagwörter

Nivolumab, Ipilimumab, Karzinom – Hepatozelluläres, Nutzenbewertung

Keywords

Nivolumab, Ipilimumab, Carcinoma – Hepatocellular, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Claudia Kapp
- Reza Fathollah-Nejad
- Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Min Ripoll
- Anke Schulz
- Ulrike Seay

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| 1 | |
| Hintergrund..... | 1 |
| 1.1 | |
| Zugelassenes Anwendungsgebiet | 1 |
| 1.2 | |
| Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.3 | |
| Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 2 |
| 1.4 | |
| Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... | 2 |
| Teil I: Nutzenbewertung | I.1 |
| Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... | II.1 |

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen indiziert.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.06.2025 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der

gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Teil I – Nutzenbewertung | |
|--|---|
| Kapitel I 1 | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Kapitel I 2 bis I 5 | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Kapitel II 1 bis II 3 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 ZB, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 ZB, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 ZB, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben) |
| pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch | |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| I Tabellenverzeichnis | I.3 |
| I Abkürzungsverzeichnis | I.4 |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | I.5 |
| I 2 Fragestellung..... | I.8 |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool | I.9 |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | I.11 |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | I.12 |
| I 6 Literatur | I.13 |
| I Anhang A Suchstrategien..... | I.14 |
| I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | I.15 |

I Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab | I.5 |
| Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens... I.7 | I.7 |
| Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab | I.8 |
| Tabelle 5: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens. I.12 | I.12 |

I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| HCC | hepatozelluläres Karzinom |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.06.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

| Fragestellung | Indikation ^a | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b |
|---------------|---|---|
| 1 | erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none">▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose | <ul style="list-style-type: none">▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab |
| 2 | erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none">▪ mit Child-Pugh B | Best supportive Care ^c |

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, als auch eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU für keine der beiden Fragestellungen relevante Daten vorlegt, erfolgt die Bewertung beider Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU für keine der beiden Fragestellungen eine relevante RCT zum direkten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU stellt im Dossier als bestverfügbare Evidenz die Studie CA209-9DW dar, auf deren Basis die Zulassung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte. Bei dieser Studie handelt es sich um eine unverblindete RCT zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit einer Auswahl nach prüfärztlichem Ermessen aus den beiden Wirkstoffen Sorafenib und Lenvatinib. Die Studie ist übereinstimmend mit der Einschätzung des pU für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Dies gilt für beide Fragestellungen. Somit liegen für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies gilt für beide Fragestellungen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab.

Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation ^a | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------|---|---|---|
| 1 | erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab | Zusatznutzen nicht belegt |
| 2 | erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh B | Best supportive Care ^c | Zusatznutzen nicht belegt |

a Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, als auch eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

| Fragestellung | Indikation ^a | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b |
|---------------|---|--|
| 1 | erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab |
| 2 | erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh B | Best supportive Care ^c |

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, als auch eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU für keine der beiden Fragestellungen relevante Daten vorlegt, erfolgt die Bewertung beider Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab + Ipilimumab (Stand zum 01.04.2025)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 01.04.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 24.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 01.04.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 01.07.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Direkter Vergleich

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies gilt für beide Fragestellungen.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie CA2099DW

Da der pU für keine der beiden Fragestellungen eine RCT zum direkten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, stellt er im Dossier als bestverfügbare Evidenz die Studie CA209-9DW [2] dar, auf deren Basis die Zulassung von Nivolumab im Anwendungsgebiet erfolgte. Der pU beschreibt selbst, dass die Studie für keine der beiden Fragestellungen geeignet ist, um einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Bei der Studie CA209-9DW handelt es sich um eine unverblindete RCT zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit einer Auswahl nach prüfärztlichem Ermessen aus den beiden Wirkstoffen Sorafenib und Lenvatinib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC mit einem Child-Pugh-Score von 5 oder 6 ohne vorangegangene systemische Therapie gegen das HCC. Insgesamt wurden 668 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert den beiden Studienarmen zugeteilt. Die Behandlung erfolgt für alle Wirkstoffe gemäß Fachinformation [3-5] und in beiden Studienarmen bis zur Progression, Rücknahme der Einwilligung, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm können bis

zum Erreichen einer maximalen Dauer von 2 Jahren behandelt werden. In beiden Studienarmen ist eine Behandlung über die Progression hinaus möglich, sofern die Patientin oder der Patient nach prüfärztlicher Einschätzung weiterhin einen klinischen Nutzen hat und die Behandlung toleriert. Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. In Modul 4 ZB legt der pU Ergebnisse der Studie zum Datenschnitt vom 31.01.2024 vor, welcher der finalen Analyse entspricht.

Die Therapie im Vergleichsarm der Studie CA209-9DW entspricht übereinstimmend mit der Einschätzung des pU nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Dies gilt für beide Fragestellungen.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC liegen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Dies gilt für beide Fragestellungen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation ^a | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------|---|---|---|
| 1 | erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab | Zusatznutzen nicht belegt |
| 2 | erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh B | Best supportive Care ^c | Zusatznutzen nicht belegt |

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, als auch eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Yau T, Galle PR, Decaens T et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2025; 405(10492): 1851-1864. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00403-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00403-9).
3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 05.2025 [Zugriff: 13.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Ratiopharm. Sorafenib-ratiopharm 200 mg Filmtabletten [online]. 07.2024 [Zugriff: 15.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Eisai. Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln [online]. 04.2025 [Zugriff: 16.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Nivolumab + Ipilimumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

| Suchstrategie |
|--|
| AREA[InterventionSearch](nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538) AND AREA[InterventionSearch](Ipilimumab OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4) AND AREA[ConditionSearch](HCC OR hepatocellular) |

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie |
|--|
| (nivolumab* OR BMS-936558 OR BMS936558 OR "BMS 936558" OR MDX-1106 OR MDX1106 OR "MDX 1106" OR ONO-4538 OR ONO4538 OR "ONO 4538") AND (Ipilimumab* OR MDX-010 OR MDX010 OR "MDX 010" OR MDX-CTLA-4 OR mdxctla4 OR "mdx ctla 4") AND (HCC OR hepatocellular*) |

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie |
|---|
| hepatocellular[Contain all of these terms] AND (nivolumab, BMS-936558, BMS936558, MDX-1106, MDX1106, ONO-4538, ONO4538)[Contain any of these terms] |

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem/einer auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt/Ärztin eingeleitet und überwacht werden.

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von Ipilimumab am gleichen Tag.

Die Patient:innen müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patient:innen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patient:innen mit vorheriger Autoimmunerkrankung, Patient:innen mit systemischer Immunsuppression, Patient:innen mit vorheriger Melanomtherapie (außer bestimmte Ausnahmen), Patient:innen mit vorheriger Behandlung mit einem Arzneimittel, das spezifisch auf T-Zell-Co Stimulation oder Checkpoint-Wege abzielt, Patient:innen mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der/die behandelnde Arzt/Ärztin sofort zu kontaktieren ist. Des

Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des/der behandelnden Arztes/Ärztin sowie einen Hinweis für andere Ärzte/Ärztinnen, dass der/die Patient/Patientin mit Nivolumab behandelt wird.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| II Tabellenverzeichnis | II.3 |
| II Abbildungsverzeichnis | II.4 |
| II Abkürzungsverzeichnis | II.5 |
| II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 ZB, Abschnitt 3.2) | II.6 |
| II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | II.6 |
| II 1.2 Therapeutischer Bedarf..... | II.6 |
| II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.7 |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU | II.7 |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU | II.14 |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | II.18 |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten..... | II.18 |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung | II.18 |
| II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 ZB, Abschnitt 3.3)..... | II.19 |
| II 2.1 Behandlungsdauer | II.19 |
| II 2.2 Verbrauch..... | II.20 |
| II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | II.20 |
| II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | II.20 |
| II 2.5 Jahrestherapiekosten..... | II.20 |
| II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung | II.22 |
| II 2.7 Versorgungsanteile | II.25 |
| II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 ZB, Abschnitt 3.6) | II.26 |
| II 4 Literatur | II.27 |

II Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.18 |
| Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | II.22 |

II Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.8 |

II Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| BCLC | Barcelona Clinic Liver Cancer |
| BSC | Best supportive Care |
| CCC | cholangiozelluläres Karzinom |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| HCC | hepatozelluläres Karzinom |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) |
| RFA | Radiofrequenz-Ablation |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| TACE | transarterielle Chemoembolisation |
| TAE | transarterielle Embolisation |
| ZfKD | Zentrum für Krebsregisterdaten |

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 ZB, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 ZB (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in die folgenden Patientengruppen:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1) und
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh B (Fragestellung 2).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend Barcelona-Clinic-Liver-Cancer[BCLC]-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.

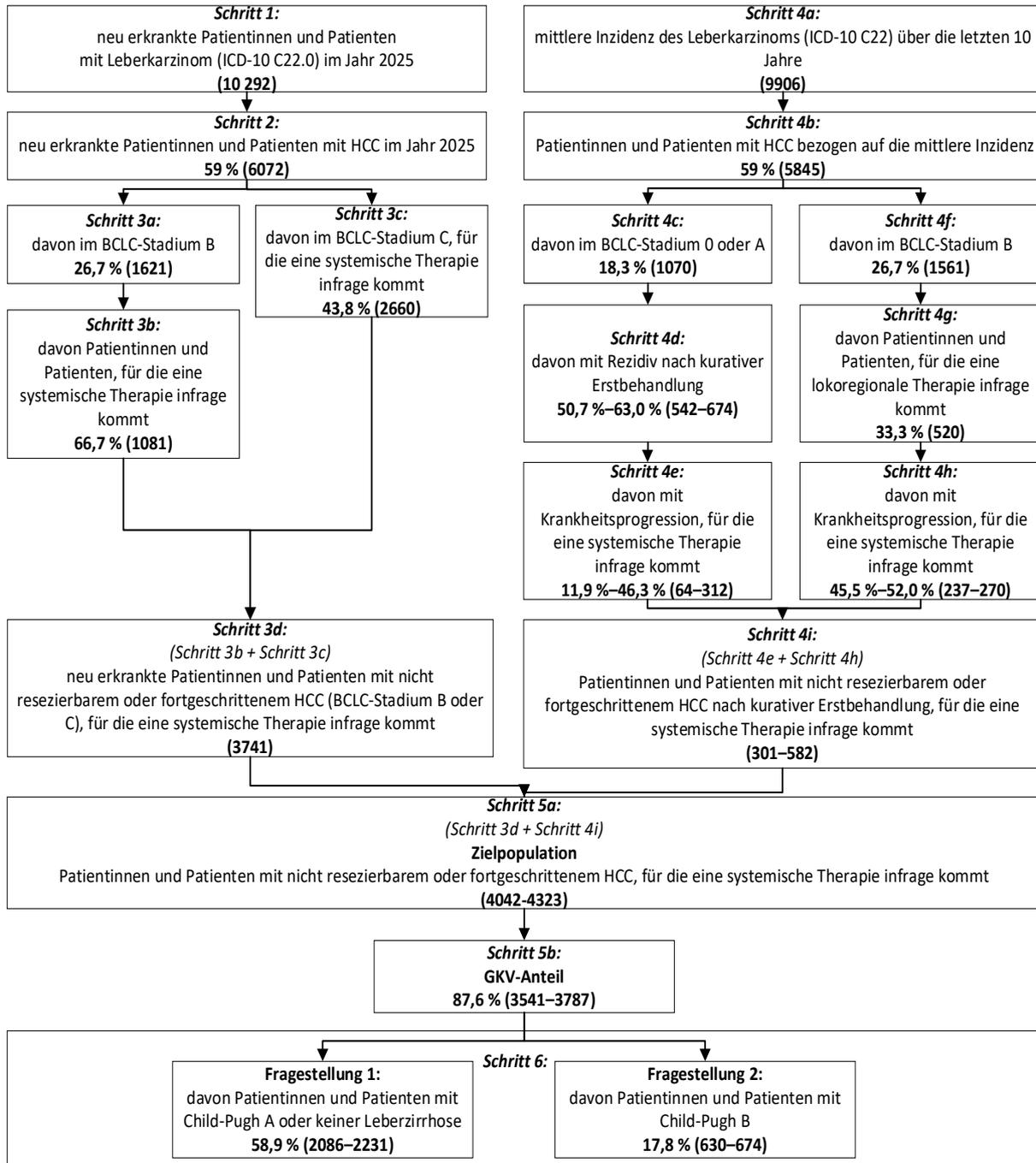
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren Therapieoptionen, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten. Dies begründet der pU mit der weiterhin schlechten Prognose der Patientinnen und Patienten sowie mit vorliegenden Limitationen der bisherigen Therapieoptionen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind. Er weist darauf hin, dass er entsprechend der Herleitung aus dem Dossier zu Durvalumab aus dem Jahr 2023 [2] und dem Dossier zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab aus dem Jahr 2020 [3] – unter zusätzlicher Berücksichtigung von Daten des deutschen JADE-Registers [4] – vorgegangen ist.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
 BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom;
 ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10.
 Revision

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom im Jahr 2025

Der pU entnimmt der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) [5] die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten des Leberkarzinoms, klassifiziert mit dem Diagnosecode C22 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), bis zum Jahr 2022. Er extrapoliert mittels linearer Regression die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten der Jahre 2013 bis 2022 für die darauffolgenden Jahre. Die auf diese Weise für Frauen geschätzte rohe Inzidenzrate des Jahres 2025 zieht der pU heran. Aufgrund der schlechteren Modellanpassung bildet der pU mit Bezug auf Männer für die Bestimmung der Inzidenz im Jahr 2025 stattdessen den Mittelwert aus den rohen Inzidenzraten der Jahre 2013 bis 2022. Die so für das Jahr 2025 berechneten Inzidenzraten multipliziert er mit der jeweiligen vom Statistischen Bundesamt für den Stichtag 31.12.2025 geschätzten männlichen bzw. weiblichen Gesamtbevölkerung. Hierfür greift er auf die Variante 2 (G2-L2-W2, moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung zurück [6]. Auf diese Weise berechnet er für das Jahr 2025 eine Anzahl von 10 292 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom – davon 3381 Frauen und 6911 Männer.

Schritt 2: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC im Jahr 2023

Dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [7] entnimmt der pU, dass der Anteil des HCC an allen bösartigen Lebertumoren in Deutschland bei 59 % liegt. Angewendet auf die in Schritt 1 ermittelte Anzahl der Neuerkrankten mit Leberkarzinom (ICD-10 C22) berechnet der pU eine Anzahl von 6072 Patientinnen und Patienten mit HCC.

Schritt 3a: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B werden die Daten aus dem JADE-Register [4] herangezogen.

Das JADE-Register ist laut pU eine multizentrische, prospektive, longitudinale Kohortenstudie zur Beobachtung von Patientinnen und Patienten mit HCC oder cholangiozellulärem Karzinom (CCC) in Deutschland. Das Register umfasst sowohl Patientinnen und Patienten im frühen (BCLC-Stadium 0 und A), im intermediären (BCLC-Stadium B) als auch im fortgeschrittenen und terminalen Stadium (BCLC-Stadium C und D), und deckt damit alle Krankheitsstadien ab. Die Rekrutierung der ersten Patientinnen und Patienten startete im Jahr 2020. Bisher wurden dem pU zufolge 845 Patientinnen und Patienten mit HCC oder CCC rekrutiert. Der Datenschnitt der vorgelegten Registeranalyse vom 28.02.2025 umfasst Daten zu 788 Patientinnen und Patienten (davon 592 mit HCC), die an insgesamt 108 Studienzentren (22 Kliniken, 23 medizinische Versorgungszentren, 56 onkologische Praxen) behandelt werden. Bei den 788 Patientinnen und Patienten handelt es sich, der mitgelieferten Referenz [4] zufolge, um diejenigen, bei denen keine Verletzung der Einschlusskriterien (u. a. Alter \geq 18 Jahre,

Behandlungsstart innerhalb von 8 Wochen nach der Einwilligung) oder Ausschlusskriterien (Ausschluss bei ausschließlicher Behandlung im Sinne von Best supportive Care [BSC]) festgestellt wurde, deren Einwilligung nicht widerrufen wurde und für die ausreichende Behandlungsdaten vorliegen. 457 Patientinnen und Patienten mit HCC wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eingeschlossen, 135 Patientinnen und Patienten hatten ein Rezidiv [4].

Bei 427 (alle mit Einschluss zum Zeitpunkt der Erstdiagnose) liegen Informationen hinsichtlich des BCLC-Stadiums (0-A, B, C, D, oder unbekannt) bei Erstdiagnose vor [4]. 114 davon hatten das BCLC-Stadium B [4]. Somit ergibt sich ein Anteil von 26,7 % ($= 114 \div 427$) aller Patientinnen und Patienten mit HCC, die sich im BCLC-Stadium B befinden.

Demzufolge ergibt sich für das Jahr 2025 eine Anzahl von 1621 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B bei Erstdiagnose (26,7 % von 6072).

Schritt 3b: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU gibt an, dass 76 der 114 Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B bei Erstdiagnose im JADE-Register mit einer Systemtherapie behandelt wurden [4]. Somit geht der pU von einem Anteil von 66,7 % ($= 76 \div 114$) aus und berechnet durch Multiplikation mit der Patientenzahl aus Schritt 3a eine Anzahl von 1081 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit HCC bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium B, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Schritt 3c: Neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium C, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU entnimmt dem JADE-Register, dass 209 Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose das BCLC-Stadium C hatten [4], was einem Anteil von 48,9 % ($= 209 \div 427$) entspricht. Von diesen 209 Patientinnen und Patienten wurden 187 mit einer Systemtherapie behandelt, sodass der pU für den Schritt 3c von einem Anteil von 43,8 % ($= 187 \div 427$) ausgeht.

Der pU wendet den Anteil von 43,8 % auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl an und berechnet so eine Anzahl von 2660 Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium C bei Erstdiagnose, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Schritt 3d: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus den Schritten 3b und 3c

Um die gesamte Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zu ermitteln, bildet der pU die Summe der Patientenzahlen aus den Schritten 3b und 3c. Auf diese Weise ergibt sich eine Anzahl von 3741 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4a: Mittlere Inzidenz des Leberkarzinoms (ICD-10 C22) über die letzten 10 Jahre

Zur Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die aus frühen Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung in ein höheres Stadium fortschreiten, berechnet der pU zuerst den Mittelwert der Inzidenz des Leberkarzinoms (ICD-10 C22) der Jahre 2015 bis 2024 [8]. Für die Jahre 2013 bis 2022 verwendet er die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten des Leberkarzinoms mittels Datenbankabfrage beim ZfKD [5]. Die Inzidenzraten der Jahre 2023 bis 2024 bestimmt der pU durch Extrapolation bei Frauen und durch Mittelwertbildung bei Männern (siehe Schritt 1). Für die Berechnung der jeweiligen geschlechtsspezifischen Fallzahlen durch Multiplikation mit den Bevölkerungszahlen legt der pU für die Jahre 2015 bis 2023 die Angaben aus der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes [9] zugrunde und für das Jahr 2024 die Angaben der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2: G2-L2-W2) [6]. Der pU berechnet auf diese Weise eine mittlere Inzidenz von 9906 Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom aus den letzten 10 Jahren.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit HCC bezogen auf die mittlere Inzidenz

Der pU wendet den in Schritt 2 beschriebenen Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit HCC an Betroffenen mit Leberkarzinom (59 %) auf die in Schritt 4a berechnete mittlere Inzidenz der Vorjahre an. Auf diese Weise ermittelt er eine Anzahl von 5845 Patientinnen und Patienten mit HCC.

Schritt 4c: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC aus vorherigen Jahren im BCLC-Stadium 0 oder A

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium 0 oder A werden erneut die Daten aus dem JADE-Register herangezogen [4]. Von den 427 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit HCC (siehe Schritt 3a), befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 78 Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium 0 oder A [4]. Somit ergibt sich ein Anteil von 18,3 % ($= 78 \div 427$) für Patientinnen und Patienten mit HCC, die sich bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium 0 oder A befinden.

Der pU wendet somit den Anteil von 18,3 % auf die in Schritt 4b ermittelte Patientenzahl an und berechnet so eine Anzahl von 1070 Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium 0 oder A bei Erstdiagnose.

Schritt 4d: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 4c mit Rezidiv nach kurativer Erstbehandlung

Der pU gibt an, dass aus dem JADE-Register keine Daten zur Ableitung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer kurativen Erstbehandlung vorliegen und er deshalb auf die in früheren Verfahren herangezogenen Quellen zurückgreift (siehe z. B. Verfahren zu Durvalumab [2]).

Die Untergrenze entnimmt der pU der retrospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie aus Australien von Gory et al. (2015) [10], in der das Überleben von 148 Patientinnen und Patienten mit HCC in den BCLC-Stadien 0 und A nach Erstlinientherapie mit chirurgischer Resektion verglichen mit Radiofrequenz-Ablation (RFA) über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren untersucht wurde. Bei 75 der 148 (= 50,7 %) behandelten Patientinnen und Patienten trat ein Rezidiv auf.

Die Obergrenze (Anteil von 63,0 %) entnimmt der pU der retrospektiven Beobachtungsstudie (Beobachtungszeitraum 10 Jahre) aus Frankreich von Hocquet et al. (2015) [11], in der das Überleben von Patientinnen und Patienten mit HCC und Child-Pugh A und B nach Erstlinientherapie mit chirurgischer Resektion oder RFA und vorab erfüllten Mailand-Kriterien (1 Tumorherd < 5 cm oder bis zu 3 Tumorherde jeweils ≤ 3 cm, jeweils ohne makroskopische Gefäßinvasion und ohne extrahepatische Metastasen) (n = 281), untersucht wurde. Hierbei wurden 177 Patientinnen und Patienten mit einer Progression in Form von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen erfasst [11].

Auf Basis der vom pU angegebenen Anteilsspanne von 50,7 % bis 63,0 % lässt sich eine Spanne von 542 bis 674 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt berechnen.

Schritt 4e: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 4d mit Krankheitsprogression, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Auch für diesen Schritt liegen laut pU keine Daten aus dem JADE-Register vor, sodass er auch für diesen Schritt auf die im Verfahren zu Durvalumab [2] herangezogene und bereits in Schritt 4d verwendete Quelle von Hocquet et al. (2015) [11] zurückgreift.

Aus dieser geht hervor, dass 21 der 177 (11,9 %) Patientinnen und Patienten mit Progression ihrer Erkrankung als 1. Rezidivtherapie eine systemische Therapie mit Sorafenib erhielten. Weitere Patientinnen und Patienten erhielten entweder keine Therapie, wurden mit einer chirurgischen Resektion, RFA oder einer TACE behandelt oder erhielten eine Transplantation [11].

Der pU setzt als Untergrenze den Anteil der Patientinnen und Patienten aus der Studie an, die Sorafenib als 1. Rezidivtherapie erhielten (11,9 %). Als Obergrenze setzt er die Summe der Anteile der Patientinnen und Patienten, die als 1. Rezidivtherapie entweder mit Sorafenib oder mit TACE behandelt wurden (46,3 %), an.

Somit lässt sich auf Basis der angegebenen Anteilsspanne (11,9 % bis 46,3 %) eine Spanne von 64 bis 312 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt berechnen.

Schritt 4f: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC aus vorherigen Jahren im BCLC-Stadium B

Wie in Schritt 3a geht der pU von einem Anteil von 26,7 % für Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B bei Diagnose aus [4]. Dies entspricht, ausgehend von der Patientenzahl aus Schritt 4b, einer Anzahl von 1561 Patientinnen und Patienten für Schritt 4f.

Schritt 4g: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 4f, für die eine lokoregionale Therapie infrage kommt

Der pU nutzt den in Schritt 3b ermittelten Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt (66,7 %), um aus diesem den Anteil für die Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B zu berechnen, für die eine lokoregionale Therapie infrage kommt. Er bestimmt dabei im Umkehrschluss einen Anteilswert von 33,3 % (= 100 % – 66,7 %). Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ergibt dies eine Anzahl von 520 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4h: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 4g, die progredient sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt

Analog zum Vorgehen aus dem Verfahren zu Durvalumab [2] leitet der pU die Untergrenze aus der spanischen monozentrischen Studie von Ciria et al. (2015) [12] ab, die das Überleben und die Krankheitsprogression nach Therapie mit TACE oder chirurgischer Resektion von 80 Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B zwischen 2007 und 2012 untersuchte. Die 5-Jahres-Krankheitsprogressionsrate der Patientengruppe, die mit TACE behandelt wurde (n = 44), betrug 45,5 %.

Die Obergrenze in Höhe von 52,0 % entnimmt der pU der amerikanischen retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie von Senthilnathan et al. (2012) [13] mit 285 Patientinnen und Patienten mit HCC (darunter n = 73 Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B), die zwischen 2000 und 2008 eine lokoregionale Therapie erhielten.

Auf Basis der vom pU angegebenen Anteilsspanne von 45,5 % bis 52,0 % für Betroffene mit nicht resezierbarem HCC im BCLC-Stadium B aus vorherigen Jahren mit Rezidiv nach lokoregionaler Therapie ergibt sich eine Spanne von 237 bis 270 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4i: Patientinnen und Patienten aus den Schritten 4e und 4h

Um die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit HCC in den BCLC-Stadien 0, A und B, mit Rezidiv nach Erstbehandlung, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zu bestimmen, bildet der pU die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 4e und 4h. Auf Basis der für diese Schritte berechneten Patientenzahlen ergibt sich eine Spanne von 301 bis 582 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Zielpopulation)

Der pU addiert die Patientenzahlen aus den Schritten 3d und 4i. Insgesamt weist der pU für diesen Schritt eine Spanne von 4042 bis 4323 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 5b: GKV-Anteil

Basierend auf einem berechneten GKV-Anteil von 87,6 % [14,15] ergibt sich laut pU eine Spanne von 3541 bis 3787 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC ohne systemische Vortherapie mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1) sowie mit Child-Pugh B (Fragestellung 2)

Der pU zieht erneut Daten aus dem JADE-Register heran. Von den 427 Patientinnen und Patienten mit HCC (siehe Schritt 3a) wiesen bei Erstdiagnose 348 Patientinnen und Patienten ein intermediäres oder fortgeschrittenes HCC auf [4]. Ein Anteil von 58,9 % (= 205 ÷ 348) derjenigen mit einem intermediären oder fortgeschrittenen HCC befanden sich bei Erstdiagnose im Child-Pugh-Stadium A und ein Anteil von 17,8 % (= 62 ÷ 348) im Child-Pugh-Stadium B.

Alle weiteren Patientinnen und Patienten befanden sich entweder im Child-Pugh-Stadium C (3,2 % = 11 ÷ 348) oder hatten ein unbekanntes Child-Pugh-Stadium (20,1 % = 70 ÷ 348) [4].

Auf Basis der oben genannten Anteilswerte ermittelt der pU in der GKV-Zielpopulation

- für Fragestellung 1 (Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose) eine Spanne von 2086 bis 2231 Patientinnen und Patienten (58,9 % der Spanne aus Schritt 5b) und
- für Fragestellung 2 (Child-Pugh B) eine Spanne von 630 bis 674 Patientinnen und Patienten (17,8 % der Spanne aus Schritt 5b).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU berechneten Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 liegen – trotz der Unsicherheiten und Abweichungen in einzelnen Anteilswerten (Schritte 3b, 4e und 4g) – insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.

Im Folgenden werden zunächst die zu bedenkenden Unsicherheitsfaktoren dargelegt. Anschließend erfolgt eine Einordnung der Angaben des pU im Vergleich zu den Angaben aus einem früheren Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet.

Zu den Schritten 1 und 4a: Ermittlung der Anteile der Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium 0, A, B oder C

Bei seiner linearen Regression zur Extrapolation der Fallzahlen bezieht der pU auch Daten des ZfKD für das Jahr 2022 mit ein. Der Webseite des ZfKD zufolge [16] sind die Zahlen für das Inzidenzjahr 2022 noch als vorläufig anzusehen und das ZfKD rechnet noch mit einem nachträglichen Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Erkrankung). Höhere Zahlen im Jahr 2022 könnten sich auch auf die vom pU vorgenommene Prognose auswirken.

Zu den Schritten 3a, 3c, 4c und 4f: Ermittlung der Anteile der Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium 0, A, B oder C

Grundlage für die Anteile der Patientinnen und Patienten mit HCC in den verschiedenen BCLC-Stadien bildet die Auswertung des JADE-Registers [4].

In früheren Verfahren (z. B. das Verfahren zu Durvalumab [2]) wurden abweichende Anteilswerte für das Vorliegen der verschiedenen BCLC-Stadien bei Erstdiagnose veranschlagt. Die Angaben aus dem JADE-Register liegen (mit Ausnahme vom BCLC-Stadium C, siehe Kommentar zu Schritt 3c) jeweils innerhalb der angesetzten Anteilsspannen aus den früheren Verfahren. Da es sich bei dem JADE-Register um ein relativ junges Register handelt (Start im August 2020) und die Anzahl der zum Diagnosezeitpunkt eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit HCC in der vorliegenden Auswertung noch geringer ausfällt als in den bislang herangezogenen Quellen [17-19] ist fraglich, ob die ermittelten Punktschätzer gegenüber den Spannen aus den vorherigen Verfahren zu bevorzugen sind. Im Vergleich zu den bislang herangezogenen monozentrischen Untersuchungen bietet das JADE-Register den Vorteil, dass in zahlreichen deutschen Zentren (n = 108 in der vorliegenden Auswertung) Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Zu Unsicherheit führt, dass Patientinnen und Patienten, die ausschließlich BSC erhalten, nicht in das Register eingeschlossen werden. Die Unsicherheit des JADE-Registers ist auch für die Schritte 3b, 4g und 6 zu bedenken.

Zudem ist unklar, inwieweit ein Teil der Patientinnen und Patienten im frühen HCC-Stadium (BCLC Stadium A1 mit 2 bis 3 Herden innerhalb der Mailand-Kriterien oder A2 mit multiplen Herden außerhalb der Mailand-Kriterien), für die eine Lokaltherapie nicht möglich ist, ebenfalls Teil der Zielpopulation sind, da auch für sie eine systemische Therapie gemäß S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie des HCC und biliärer Karzinome [20] infrage kommen kann. Es ist davon auszugehen, dass dies vermutlich nicht viele Patientinnen und Patienten betrifft.

Zu den Schritten 3b und 4g: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a, für die eine systemische Therapie infrage kommt bzw. aus Schritt 4f, für die eine lokoregionale Therapie infrage kommt

Grundlage für diese Schritte bildet ebenfalls die Auswertung des JADE-Registers [4].

Der pU bestimmt die Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt, über diejenigen, bei denen eine solche Therapie durchgeführt wurde. Es ist anzumerken, dass weitere Patientinnen und Patienten grundsätzlich für eine systemische Therapie infrage kommen könnten, die jedoch (noch) keine erhalten haben. Hier liegt der Anteil in 3b aus dem JADE-Register (66,7 %) deutlich höher als in den früheren Berechnungen im Anwendungsgebiet (10,9 bis 27,6 % [21,22]).

Zu Schritt 3c: Neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium C, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU geht von einem Anteil von 43,8 % (= $187 \div 427$) aus, da von 209 Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung des JADE-Registers bei Erstdiagnose das BCLC-Stadium C aufweisen, 187 mit einer Systemtherapie behandelt werden [4].

Da in der S3-Leitlinie [20] für Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium C eine systemische Therapie empfohlen wird, kann als Obergrenze von einem Anteil von 48,9 % (Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium C) ausgegangen werden. Das impliziert, dass alle Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium C für die Zielpopulation berücksichtigt (= 100 %) werden können und nicht nur diejenigen mit einer erhaltenen Systemtherapie.

Zu Schritt 4e: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC aus Schritt 4d mit Krankheitsprogression, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU ermittelt sowohl die Unter- als auch die Obergrenze des Anteils in diesem Schritt aus der bereits in Schritt 4d verwendeten retrospektiven Beobachtungsstudie von Hocquet et al. (2015) [11]. Der pU trifft bei der Ermittlung der Obergrenze die Grundannahme, dass zusätzlich zu dem Anteil derjenigen, die als 1. Rezidivtherapie Sorafenib erhielten, auch aus der Patientenpopulation derjenigen, die als Rezidivtherapie mit TACE behandelt werden, Patientinnen und Patienten im Laufe des Jahres potenziell für eine systemische Therapie infrage kommen. Dies ist zwar plausibel, da für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine TACE oder TAE, nicht mehr in Betracht kommt (siehe Abschnitt II 1.1). Die Annahme des pU kann jedoch tendenziell zu einer Überschätzung führen, da gegebenenfalls ein Teil dieser Patientengruppe doch auf diese Therapien anspricht.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC ohne systemische Vortherapie mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1) sowie mit Child-Pugh B (Fragestellung 2)

Der pU nimmt für die Berechnung der Patientengruppen in den jeweiligen Fragestellungen ausschließlich eine Unterteilung nach Child-Pugh A und B vor. Er impliziert damit, dass Patientinnen und Patienten ohne Leberzirrhose ebenfalls im Stadium Child-Pugh A enthalten sind.

Es liegen im JADE-Register nicht von allen Patientinnen und Patienten Angaben zum Child-Pugh-Stadium vor, da bei 20,1 % der in der Auswertung des JADE-Register enthaltenen Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder fortgeschrittenem HCC das Child-Pugh-Stadium unbekannt ist. Dies führt zu Unsicherheit.

Da der pU diese Patientinnen und Patienten im Nenner mit in seine Anteilsberechnung einfließen lässt, liegen die Anteile der Patientengruppen mit einem Child-Pugh A oder B geringer als in den letzten Verfahren im Anwendungsgebiet [21,22] (Child-Pugh A: 58,9 % vs. 75,9 %, Child-Pugh B: 17,8 % vs. 24,1 %).

Bei Nichteinbezug der Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Child-Pugh-Stadium in der Anteilsermittlung ergeben sich für Child-Pugh A (Fragestellung 1) und B (Fragestellung 2) ähnliche Anteilswerte wie in den letzten Verfahren (Child-Pugh A: $205 \div 278 = 73,7 \%$, Child-Pugh B: $62 \div 278 = 22,3 \%$).

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Zum Vergleich steht das letzte Verfahren im selben Anwendungsgebiet zu Durvalumab aus dem Jahr 2024 zur Verfügung [21]. Im zugehörigen Beschluss wurden für die Patientengruppe mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (hier Fragestellung 1) ca. 1440 bis 4150 Patientinnen und Patienten und für die Patientengruppe mit Child-Pugh B (hier Fragestellung 2) ca. 460 bis 1320 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ausgewiesen [23,24]. Die im vorliegenden Dossier vom pU berechneten Angaben (Fragestellung 1: 2086 bis 2231 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: 630 bis 674 Patientinnen und Patienten) liegen für beide Fragestellungen innerhalb der Spannen aus dem Beschluss zu Durvalumab.

Vor dem Hintergrund, dass die vom pU berechneten Anzahlen vollständig innerhalb der Spannen aus dem früheren Beschluss liegen – und diesem somit nicht widersprechen – können die Anzahlen aus dem Beschluss zu Durvalumab [23] erneut als GKV-Zielpopulation herangezogen werden. Die neu vorgelegten Spannen sind deutlich enger gefasst als diejenigen aus dem vorherigen Beschluss, weil an einigen Stellen Punktschätzer auf Grundlage des JADE-Registers anstelle von Anteilsspannen veranschlagt wurden. Die Angaben aus dem JADE-Register könnten zum Teil zwar bessere Schätzungen darstellen (siehe insbesondere die Anteile in den Schritten 3b und 4g). Allerdings führt der Ausschluss von Patientinnen und

Patienten, die ausschließlich BSC erhalten, zu Unsicherheit und die Registereauswertung bezieht sich aktuell noch auf eine geringere Patientenzahl als ein Teil der früheren Quellen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen in der Zielpopulation von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zu erwarten sind.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|---|---|--|---|
| Nivolumab + Ipilimumab | erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC (Erstlinientherapie) ^b , davon: | 3541–3787 | Die vom pU berechneten Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 liegen trotz der beschriebenen Unsicherheiten insgesamt in einer plausiblen Größenordnung. |
| | ▪ Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1) | 2086–2231 | |
| | ▪ Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Fragestellung 2) | 630–674 | |

a. Angaben des pU

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 ZB, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 ZB (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC (Erstlinientherapie) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1):
 - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder
 - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC (Erstlinientherapie) mit Child-Pugh B (Fragestellung 2):
 - BSC

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Für BSC gibt der pU an, dass die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

Für Atezolizumab gibt es nicht nur ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, wie der pU darstellt, sondern auch eine Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, welche er nicht darstellt. Für diese entstehen niedrigere Kosten, da keine Kosten gemäß Hilfsstufe anfallen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nivolumab + Ipilimumab, Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab entsprechen den Fachinformationen [1,25-28].

Da die Therapiedauer von Nivolumab auf maximal 24 Monate begrenzt ist [1], stellt der pU die Anzahl der Zyklen über 2 Jahre dar, die innerhalb dieses Zeitraumes vollständig abgeschlossen werden können. Das Vorgehen ist plausibel.

Da in den Fachinformationen von Atezolizumab [28] und Durvalumab [25] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Zudem wird Tremelimumab nur in Jahr 1 verabreicht.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab + Ipilimumab, Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab entsprechen den Fachinformationen [1,25-28]. Die Verbräuche von Nivolumab, Ipilimumab und Bevacizumab richten sich nach dem Körpergewicht [1,27,28]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [29] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab + Ipilimumab, Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Es können jedoch zum Beispiel für alle Wirkstoffe [1,25-28] Kosten für Infusionen gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs anfallen.

Der pU setzt für alle Wirkstoffe Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Die Angaben des pU sind zum aktuellen Sachstand plausibel [30].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Nivolumab + Ipilimumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 129 018,44 € bis 130 319,10 € in Jahr 1. In Jahr 2 reduzieren sich die Jahrestherapiekosten auf 76 871,60 € bis 77 870,94 €, da Ipilimumab nur in Jahr 1 verabreicht wird.

Für Atezolizumab + Bevacizumab berechnet der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 104 318,39 € bis 109 014,39 €. Für Atezolizumab gibt der pU ausschließlich Kosten für die Infusion an, jedoch nicht für die subkutane Anwendung.

Für Durvalumab + Tremelimumab berechnet der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 98 415,87 € in Jahr 1. Ab Jahr 2 reduzieren sich die Jahrestherapiekosten auf 78 772,72 €, da Tremelimumab nur in Jahr 1 verabreicht wird.

Alle Jahrestherapiekosten bestehen jeweils aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.

Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahres-therapiekosten in € ^a | Kommentar |
|--|--|---|---|---|--|--|
| Zu bewertende Therapie | | | | | | |
| Nivolumab + Ipilimumab | erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC (Erstlinienbehandlung) ^b | Jahr 1: 62 059,36 ^{c, d} – 62 350,02 ^{c, e} + 65 159,08 Jahr 2: 75 280,94 ^e – 75 571,6 ^d | 0 | Jahr 1: 1400,00 ^{c, d} – 2410,00 ^{c, e} + 400,00 Jahr 2: 1300,00 ^d – 2590,00 ^e | Jahr 1: 129 018,44 ^d – 130 319,10 ^e Jahr 2: 76 871,60 ^d – 77 870,94 ^e | Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel. |

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahres-therapiekosten in € ^a | Kommentar |
|--|---|--|---|--|--|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | |
| Atezolizumab + Bevacizumab | erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ^b | 67 771,78 ^f – 71 597,78 ^g + 33 066,61 | 0 | 1740,00 ^f – 2610,00 ^g + 1740,00 | 104 318,39 ^f – 109 014,39 ^g | Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel. Zu erwähnen ist, dass der pU für Atezolizumab ausschließlich Kosten für die Infusion angibt, jedoch nicht für die subkutane Anwendung. |
| Durvalumab + Tremelimumab | erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh B ^b (Fragestellung 1) | Jahr 1: 77 472,72 + 19 543,15 Ab Jahr 2: 77 472,72 | 0 | Jahr 1: 1300,00 + 100,00 Ab Jahr 2: 1300,00 | Jahr 1: 98 415,87 Ab Jahr 2: 78 772,72 | Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel. |
| BSC ^h | erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh B ^b (Fragestellung 2) | patientenindividuell unterschiedlich | | | | Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. |

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahres-therapiekosten in € ^a | Kommentar |
|---|---------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|-----------|
| <p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.</p> <p>c. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU</p> <p>d. basierend auf dem Verbrauch der Dosierung von Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen</p> <p>e. basierend auf dem Verbrauch der Dosierung von Nivolumab 240 mg alle 2 Wochen</p> <p>f. Untergrenze basierend auf dem Verbrauch der Dosierung von Atezolizumab von 1200 mg alle 3 Wochen</p> <p>g. Obergrenze basierend auf dem Verbrauch der Dosierung von Atezolizumab von 840 mg alle 2 Wochen</p> <p>h. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation</p> | | | | | | |

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt die Gegenanzeigen aus den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab [1,27] wieder. Dabei nimmt er an, dass für sehr wenige Patientinnen und Patienten aufgrund einer Überempfindlichkeit eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nicht geeignet ist.

Der pU geht davon aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im ambulanten Bereich (gastroonkologisch tätige Praxen oder Klinikambulanzen) erhalten wird. Der Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im stationären Versorgungsbereich sei dennoch möglich. Dem pU zufolge ist eine belastbare Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren nicht möglich.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 ZB, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2015.
2. AstraZeneca. Durvalumab (IMFINZI) Modul 3 A - Durvalumab Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) [online]. 2023 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7268/2023_12_13_Modul3A_Durvalumab.pdf.
3. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq) Modul 3A - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben [online]. 2020 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4209/2020-11-19_Modul3A_Atezolizumab.pdf.
4. Omedico. JADE: Special analysis - Epidemiology and Treatment of HCC in Germany [VERTRAULICH] [unveröffentlicht]. 2025.
5. Robert Koch Institut. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland: Leberkrebs (C22) [online]. 2024 [Zugriff: 06.05.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
6. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2025 [Zugriff: 28.04.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12421-0002/>.
7. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
8. Bristol-Myers Squibb. Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation [unveröffentlicht]. 2025.
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 06.05.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0003>.

10. Gory I, Fink M, Bell S et al. Radiofrequency ablation versus resection for the treatment of early stage hepatocellular carcinoma: a multicenter Australian study. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50(5): 567-576. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.953572>.
11. Hocquelet A, Balageas P, Laurent C et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: A study of 281 Western patients. *Int J Hyperthermia* 2015; 31(7): 749-757. <https://doi.org/10.3109/02656736.2015.1068382>.
12. Ciria R, López-Cillero P, Gallardo AB et al. Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular carcinoma: Modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(9): 1153-1161. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.05.023>.
13. Senthilnathan S, Memon K, Lewandowski RJ et al. Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: analyzing patterns of progression in 285 patients. *Hepatology* 2012; 55(5): 1432-1442. <https://doi.org/10.1002/hep.24812>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: August 2024) [online]. 2024 [Zugriff: 07.02.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 [online]. 2025 [Zugriff: 06.05.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>.
16. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2025 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
17. Weinmann A, Koch S, Niederle IM et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(3): 279-289. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182a8a793>.
18. Kirstein MM, Schweitzer N, Winter T et al. Patterns and challenges of treatment sequencing in patients with hepatocellular carcinoma: Experience from a German referral center. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(10): 1730-1738. <https://doi.org/10.1111/jgh.13761>.

19. Ganslmayer M, Hagel A, Dauth W et al. A large cohort of patients with hepatocellular carcinoma in a single European centre: aetiology and prognosis now and in a historical cohort. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w13900. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13900>.
20. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [online]. 2025 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-0530LI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-biliaere-Karzinome_2025-06.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (hepatozelluläres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-138>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII; Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Monotherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6638/2024-06-06_AM-RL-XII_Durvalumab_D-1009_BAnz.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII; Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Monotherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10540/2024-06-06_AM-RL-XII_Durvalumab_D-1009_TrG.pdf.
25. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2018.
26. AstraZeneca. IMJUDO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2023.
27. Bristol-Myers Squibb. YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2011.
28. Roche Registration. Tecentriq 840 mg/1200 mg (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung). 2017.

29. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

30. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.