

Nivolumab (Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 16th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-80

Version: 1.0

Stand: 08.09.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2083

DOI: 10.60584/A25-80

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.06.2025

Interne Projektnummer

A25-80

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-80>

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 (Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-80>.

Schlagwörter

Nivolumab, Ipilimumab, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Nivolumab, Ipilimumab, Colorectal Neoplasms, 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

- Sascha Abbas
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Claudia Kapp
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Regine Potthast
- Katherine Rascher
- Corinna ten Thoren
- Yvonne Zens

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 zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität 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.

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 Dokuments des pU: ▪ Modul 3 Z, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 Z, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 Z, 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 Dokuments 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.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.8
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.9
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
I 6 Literatur	I.11
I Anhang A Suchstrategien.....	I.12
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.13

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab	I.5
Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens...	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab	I.7
Tabelle 5: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens. I.	10

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
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 (nachfolgend Nivolumab + Ipilimumab bezeichnet) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H ^b	Pembrolizumab als Monotherapie
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass eine antineoplastische Therapie für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet angezeigt ist. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H ^b	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass eine antineoplastische Therapie für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet angezeigt ist. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität		

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 (nachfolgend als Nivolumab + Ipilimumab bezeichnet) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H ^b	Pembrolizumab als Monotherapie
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass eine antineoplastische Therapie für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet angezeigt ist. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

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 03.06.2025)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 03.06.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 03.06.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 03.06.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 30.06.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt in Modul 4 Z die Ergebnisse einer Interimsanalyse der zulassungsbegründenden Studie CA209-8HW [2] vor. Der pU gibt an, die Ergebnisse zur Darstellung des medizinischen Nutzens, jedoch nicht zur Begründung eines Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab heranzuziehen. Die Studie CA209-8HW ist eine offene, 3-armige RCT zum Vergleich von Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab und einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder rezidiertem, nicht resezierbarem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H. Der pU stellt die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten dar, die Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe jeweils als Erstlinientherapie erhalten haben. Der pU schließt diese Studie mit der Begründung aus, dass die eingesetzte Vergleichstherapie nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und zieht diese Studie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Die Therapie im Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt liegen somit keine geeigneten Daten zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H ^b	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht komm. Es wird zudem davon ausgegangen, dass eine antineoplastische Therapie für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet angezeigt ist. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität		

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. Andre T, Elez E, Lenz HJ et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2025; 405(10476): 383-395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02848-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02848-4).

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[ConditionSearch](colorectal neoplasm OR CRC) AND AREA[InterventionSearch](nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538) AND AREA[InterventionSearch](ipilimumab OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(colon* OR rectal* OR colorectal* OR CRC) AND (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")

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
colon [Contain all of these terms] AND (Nivolumab, BMS-936558, BMS936558, MDX-1106, MDX1106, ONO-4538, ONO4538)[Contain any of these terms]
rectal [Contain all of these terms] AND(Nivolumab, BMS-936558, BMS936558, MDX-1106, MDX1106, ONO-4538, ONO4538)[Contain any of these terms]
colorectal [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 auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt 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 und/oder Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, (gegebenenfalls) gefolgt von Ipilimumab, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und Filter zu verwenden.

Die Patienten 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 Nebenwirkungs-management.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit einem anfänglichen Eastern Cooperative Oncology Group-(ECOG-)Performance-Status ≥ 2 , Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, Patienten 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 behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient 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 Z, 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.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 Z, Abschnitt 3.3)	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 Z, Abschnitt 3.6)	II.18
II 4 Literatur	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)	II.7
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRK	Kolorektalkarzinom
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Kolorektalkarzinom (KRK) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab. Demnach wird Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten KRK mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei Erwachsenen angewendet [1].

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

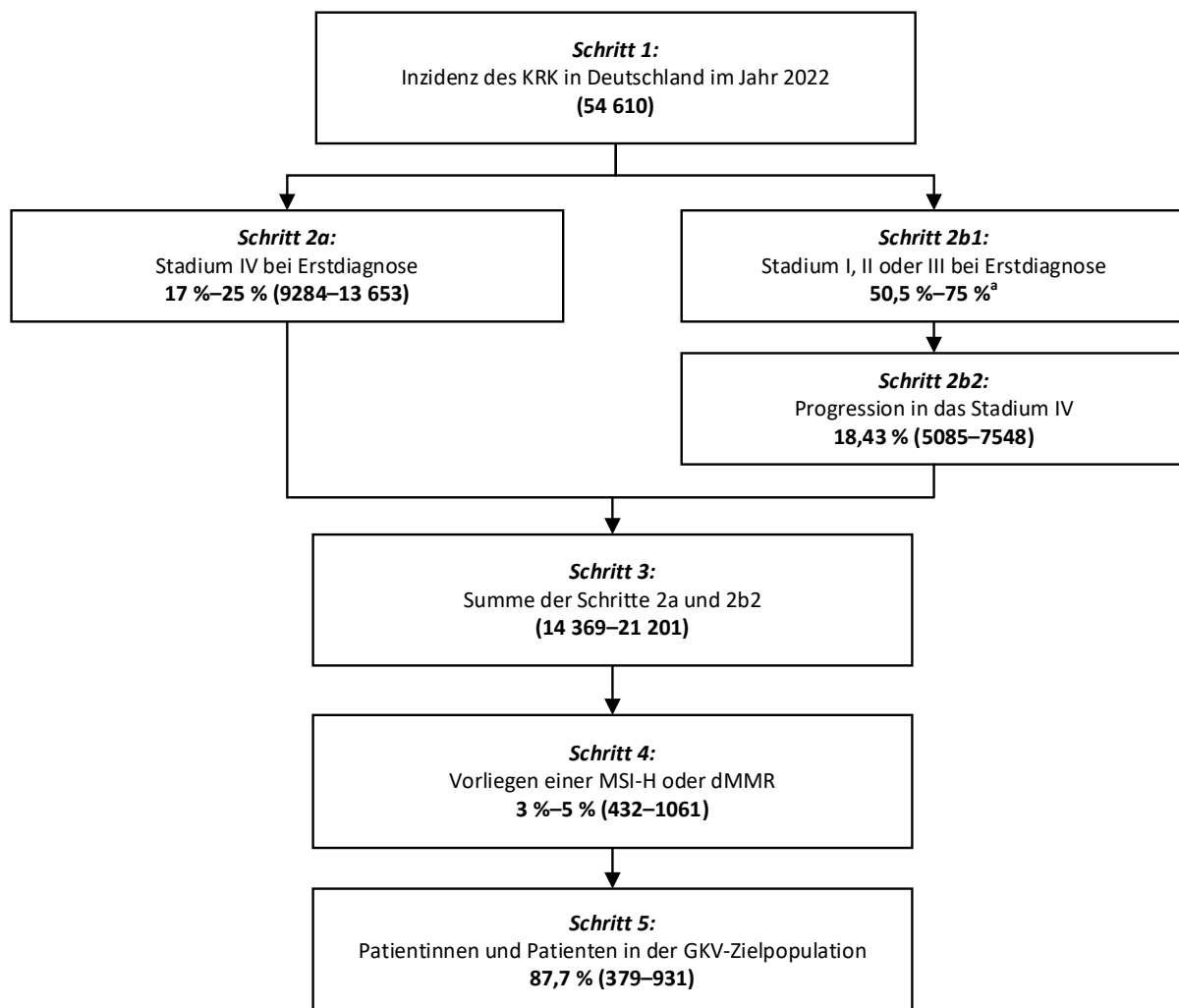
Laut pU besteht ein hoher Bedarf an weiteren verträglichen und wirksamen Behandlungsoptionen.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Das methodische Vorgehen bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation entspricht dabei nahezu der Herleitung, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Pembrolizumab in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Erwachsene mit metastasiertem KRK mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinientherapie) vorgeschlagen [2] und in die entsprechenden Beschlüsse des G-BA [3,4] übernommen wurde.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Der pU liefert in Modul 3 Z für diesen Schritt keine Angabe zur Anzahl an Patientinnen und Patienten.

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRK: Kolorektalkarzinom;

MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Inzidenz des KRK in Deutschland im Jahr 2022

Der pU greift zunächst auf eine Auswertung der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 22.10.2024 [5] zurück. Hieraus entnimmt er die für das Jahr 2022 angegebenen Neuerkrankungszahlen des KRK (Frauen: 24 654; Männer: 29 956), die auf den Diagnosecodes C18 bis C20 (C18: Bösartige Neubildung des Kolons; C19: Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang; C20: Bösartige Neubildung des Rektums) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), basieren. Es ergibt sich somit in Summe eine Anzahl von 54 610 inzidenten Patientinnen und Patienten mit KRK im Jahr 2022.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten im Stadium IV

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit nicht resezierbarem oder metastasiertem KRK als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) [6].

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten im Stadium IV unterscheidet der pU zwischen denjenigen, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits dieses Tumorstadium vorliegt (Schritt 2a), und denen, die bei Erstdiagnose an einem KRK im UICC-Stadium I, II oder III erkrankt sind (Schritt 2b1) und ins Stadium IV progredieren (Schritt 2b2).

Grundlage zur Anteilswertbestimmung für die Schritte 2a und 2b1 stellen die Angaben des RKI-Berichts „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ aus dem Jahr 2023 [7] dar. Dabei ermittelt der pU jeweils einen geschlechtsspezifischen Anteil unter Einbeziehung der Patientinnen bzw. Patienten ohne Angabe eines Stadiums für die Untergrenze (Stadium I + II + III + IV + ohne Angabe = 100 %), sowie unter Ausschluss dieser Patientinnen bzw. Patienten für die Obergrenze (Stadium I + II + III + IV = 100 %). Anschließend bildet er aus den geschlechtsspezifischen Anteilswerten für das Stadium IV (Schritt 2a) bzw. für die Stadien I bis III (Schritt 2b1) einen arithmetischen Mittelwert.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose

Der pU ermittelt für die Patientinnen und Patienten, die sich bereits bei Erstdiagnose im Stadium IV befinden, nach dem oben beschriebenen Vorgehen eine Anteilsspanne von 17 % bis 25 % [7]. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 ergeben sich somit 9284 bis 13 653 Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten in den Stadien I, II oder III bei Erstdiagnose (2b1) und Progression in das Stadium IV (2b2)

Für die Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium I bis III befinden, berechnet der pU – analog zu der oben beschriebenen Vorgehensweise – eine Anteilsspanne von 50,5 % bis 75 %. Um aus diesem Anteil diejenigen Patientinnen und Patienten zu erfassen, die im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln (Schritt 2b2), legt der pU Auswertungen zu 3 Landeskrebsregistern zugrunde, aus denen er hierfür folgende Anteile heranzieht:

- 14 % aus dem Tumorregister München für die Diagnosejahre 1998 bis 2020 [8],
- 19,8 % aus dem Krebsregister Chemnitz-Zwickau für die Diagnosejahre 2011 bis 2016 [9] und
- 21,5 % aus dem Landeskrebsregister Rheinland-Pfalz für die Diagnosejahre 2019 bis 2020 [10].

Demnach ergibt sich laut pU für Patientinnen und Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln, unter Verwendung jeweils kaufmännisch gerundeter Anteilswerte je Register im Mittel ein Anteil von 18,43 %. Durch Multiplikation der Anteilswerte aus den Schritten 2b1 und 2b2 und die Übertragung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 ergeben sich somit 5085 bis 7548 Patientinnen und Patienten, die laut pU im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren.

Schritt 3: Summe der Schritte 2a und 2b2

Mittels Addition der Ergebnisse aus den Schritten 2a und 2b2 ermittelt der pU eine Anzahl von 14 369 bis 21 201 Patientinnen und Patienten im Stadium IV.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit dMMR / MSI-H

Der pU zitiert 9 Quellen [11-19], denen er für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK Anteilswerte für eine MSI-H oder eine dMMR entnimmt. Dabei handelt es sich um 5 Quellen [11-14,16], die bereits im Rahmen des Dossiers zu Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) aus dem Jahr 2021 [20] zugrunde gelegt wurden sowie 4 Quellen [15,17-19] neueren Veröffentlichungsdatums.

Die im damaligen Dossier zu Pembrolizumab zugrunde gelegte Spanne von 3 % bis 5 % (siehe hierzu [20]) wird dabei nach Angaben des pU auf Basis der aktuelleren Veröffentlichungen bis auf eine Ausnahme — eine retrospektive Datenbankanalyse der US National Cancer Database, die einen höheren Anteil von 7,3 % ermittelte [19] — gestützt.

Der pU überträgt die Anteilsspanne von 3 % bis 5 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 und ermittelt hieraus eine Anzahl von 432 bis 1061 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK mit dMMR oder MSI-H.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,70 % [21,22] weist der pU eine Anzahl von 379 bis 931 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere relevante Aspekte werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Inzidenz des KRK in Deutschland im Jahr 2022

Der pU verwendet für die Bestimmung der Anzahl der Neuerkrankungen des KRK Angaben des ZfKD für das Jahr 2022 [5]. Diese sind für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen und es

ist mit einem Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen [23].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten im Stadium IV

Die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem KRK über die Patientengruppe im Stadium IV bei Erstdiagnose (2a) zuzüglich derjenigen mit einem Progress in das Stadium IV nach Erstdiagnose im Stadium I, II oder III (2b2) ist insgesamt mit Unsicherheit verbunden. Das Anwendungsgebiet von Nivolumab umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK als auch Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem KRK [1]. Demnach ist es grundsätzlich möglich, dass weitere Patientinnen und Patienten, die in früheren Stadien das Kriterium der Nichtresezierbarkeit erfüllen auch in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen können. Andererseits kann das Stadium IV gemäß der UICC-Klassifikation auch Patientinnen und Patienten umfassen, bei denen eine Operation mit kurativer Intention noch angestrebt wird [24,25] und die auf Grundlage der Vorgaben des G-BA aus der Zielpopulation auszuschließen wären.

Zu Schritt 2a und 2b1: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bzw. im Stadium I, II oder III bei Erstdiagnose

Der pU greift im Rahmen seiner Berechnung zur Stadienverteilung auf Angaben des RKI [7] zurück. Hierzu schließt er für die jeweiligen Untergrenzen auch Patientinnen und Patienten in die Grundgesamtheit der Anteilsbestimmung (d. h. in den Nenner des Anteilswertes) mit ein, für die keine Angaben zum UICC-Stadium verfügbar sind und weist selbst darauf hin, dass der berichtete Anteil von Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Stadium bei Erstdiagnose für die Jahre 2019 bis 2020 hoch ist (bis zu 32 %). In der Untergrenze werden bei dem Vorgehen des pU diese Patientinnen und Patienten ohne Angabe zum Stadium weder beim Anteilswert (d. h. im Zähler) für diejenigen im Stadium IV noch bei denjenigen im Stadium I bis III berücksichtigt und damit auch nicht in der Zielpopulation. Dies führt zu einer Unterschätzung. In den jeweiligen Obergrenzen wird hingegen implizit angenommen, dass die Verteilung der Patientinnen und Patienten ohne Angabe zum Stadium derjenigen mit Angabe zum Stadium entspricht. Dies führt zu Unsicherheit.

Zu Schritt 2b2: Patientinnen und Patienten im Stadium IV nach Progression

Die Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der vom pU herangezogenen Daten der einzelnen Register kann nicht uneingeschränkt vorausgesetzt werden. Die Daten der einzelnen Register beruhen beispielsweise teilweise auf älteren Diagnosejahren (siehe hierzu die vom pU herangezogene Quelle zum Krebsregister Chemnitz-Zwickau für die Diagnosejahre 2011 bis 2016 [9]) und weisen somit eine eingeschränkte Aktualität auf. Auch beziehen sich die vom pU angeführten Quellen [8-10] auf stark voneinander abweichende Beobachtungszeiträume von 2 Jahren [10] bis 22 Jahren [8]. In Abhängigkeit davon kann der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progression ins Stadium IV abweichen. Des Weiteren weisen die Autorinnen und

Autoren der verwendeten Quelle zum Tumorregister München darauf hin, dass die Häufigkeit der Progressionsereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann [8].

Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass der pU implizit davon ausgeht, dass 100 % der Patientinnen und Patienten für eine Erstlinientherapie infrage kommen. Dies ist für die Obergrenze nachvollziehbar.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit dMMR / MSI-H

Es ist unklar, inwieweit die vom pU verwendeten Anteilswerte, zu deren Datenbasis keine bzw. nur sehr begrenzte Angaben vorliegen, auf Patientinnen und Patienten mit KRK im metastasierten Stadium zum Zeitpunkt der Erstlinientherapie übertragbar sind. Beispielsweise ist den vom pU zugrunde gelegten Quellen nicht in jedem Fall ein expliziter Bezug auf das metastasierte Stadium zu entnehmen.

Außerdem könnte – unter Berücksichtigung von Daten aus Deutschland im Rahmen eines früheren Verfahrens [26] – der Anteilswert mit 9,7 % auch höher liegen als die vom pU veranschlagte obere Grenze.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren und Neuberechnung von Patientenzahlen

Im Rahmen des früheren Nutzenbewertungsverfahrens zu Pembrolizumab (metastasiertes KRK mit MSI-H oder dMMR) aus dem Jahr 2021 [2-4] wurde eine Anzahl von 370 bis 955 (eigene Berechnung auf Basis der Fragestellungen) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschlossen. Von diesem Anwendungsgebiet unterscheidet sich das vorliegende dahin gehend, dass es nicht auf das metastasierende KRK beschränkt ist, sondern um das nicht resezierbare KRK erweitert ist, für das nicht zwingend Metastasen vorliegen müssen [1]. Eine entsprechende Erweiterung ist in der Herleitung der Patientenzahlen durch den pU im aktuellen Verfahren jedoch nicht erfolgt.

Weiterhin liegt ein Verfahren zu Pembrolizumab (nicht resezierbares oder metastasierendes KRK mit dMMR / MSI-H bei Erwachsenen nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie) aus dem Jahr 2022 vor, aus dem sich ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten mit metastasierendem KRK und mit dMMR in Deutschland ergibt [26].

Im Folgenden wird auf Grundlage der Anmerkungen zu Schritt 2a und 2b1 sowie zu Schritt 4 eine Anpassung von Anteilswerten in der vorliegenden Herleitung vorgeschlagen:

- Wie in der Bewertung zu Schritt 2a und 2b1 beschrieben, werden die Patientinnen und Patienten ohne Angabe zum Stadium beim Vorgehen des pU in den Untergrenzen unvollständig in der Zielpopulation berücksichtigt. Deshalb wird hier näherungsweise davon ausgegangen, dass sich die Stadien bei diesen Patientinnen und Patienten ebenso

verteilen wie bei denjenigen mit einer Angabe zum Stadium (25 % im Stadium IV und 75 % im Stadium I bis III).

- Außerdem wird eine Anpassung der Obergrenze zu Schritt 4 zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit dMMR / MSI-H vorgenommen, um der Unsicherheit Rechnung zu tragen (9,7 %, siehe [26]).
- Gleichzeitig werden die Angaben in allen übrigen Schritten beibehalten.

Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 558 bis 1804 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Es ist zu beachten, dass auch diese Patientenzahlen Unsicherheiten unterliegen (siehe hierzu Bewertung in Abschnitt II 1.3.2).

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung 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 entnimmt der Datenbank des ZfKD am RKI mit Datenstand vom 05.09.2024 [27] Angaben zur Inzidenz des KRK über die Diagnosecodes C18 bis C20 für die Jahre 2013 bis 2022. Darauf basierend berechnet er jeweils eine geschlechtsspezifische lineare Regression und rechnet insgesamt damit, dass sich der hieraus abgeleitete Trend eines Rückgangs der Neuerkrankungen bis ins Jahr 2030 fortsetzen wird.

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	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem KRK mit dMMR oder MSI-H	379–931	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unterschätzt.
a. Angaben des pU dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRK: Kolorektalkarzinom; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Pembrolizumab als Monotherapie

Der pU ermittelt sowohl für die zu bewertende Therapie (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowie nachfolgende Nivolumab-Monotherapie) als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Pembrolizumab als Monotherapie) Kosten für das 1. und 2. Behandlungsjahr, die im Folgenden bewertet werden.

II 2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation [1] wird Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei einer 3-wöchigen Zykluslänge für bis zu 4 Zyklen verabreicht. Die nachfolgende Monotherapie mit Nivolumab erfolgt laut Fachinformation [1] entweder mit einer Dosis von 240 mg alle 2 Wochen oder einer Dosis von 480 mg alle 4 Wochen. Die Behandlung mit Nivolumab soll dabei laut Fachinformation bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patientinnen und Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt werden [1]. Der pU veranschlagt eine Behandlungsdauer von insgesamt 2 Jahren, die sowohl die Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab als auch die sich anschließende Nivolumab-Monotherapie umfasst. Dabei rundet er zum Behandlungsende des 2. Jahres den letzten Zyklus zu einem vollständig abgeschlossenen Zyklus ab. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

Die Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie erfolgt laut Fachinformation [28] mit einer Dosis von 200 mg alle 3 Wochen oder einer Dosis von 400 mg alle 6 Wochen. Da für Pembrolizumab in der Fachinformation [28] 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.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab (sowohl bei der Kombinations- als auch bei der Monotherapie) und von Ipilimumab in der Kombination mit Nivolumab entsprechen der Fachinformation [1].

Der Verbrauch von Ipilimumab richtet sich nach dem Körpergewicht [29]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 77,7 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [30] zugrunde.

Für Pembrolizumab entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch der Fachinformation [28].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Allerdings können sowohl für Nivolumab als auch für Ipilimumab gemäß den Fachinformationen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie beispielsweise für die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen [1,29]. Die Angabe zu Pembrolizumab ist plausibel.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind [je applikationsfertiger Einheit] zum Stand 01.06.2025 plausibel [31].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowie der nachfolgenden Nivolumab-Monotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 97 890,24 € bis 99 190,90 € für das 1. Jahr und 76 871,60 € bis 77 870,94 € für das 2. Jahr. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe und sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt.

Für Pembrolizumab als Monotherapie ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 82 308,79 € bis 83 178,79 € sowohl für das 1. Jahr als auch für das 2. Jahr. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU sind plausibel.

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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Nivolumab + Ipilimumab	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem KRK mit dMMR oder MSI-H	1. Jahr ^b 96 090,24– 96 380,90 2. Jahr ^c 75 280,94– 75 571,60	0	1. Jahr ^b 1800,00– 2810,00 2. Jahr ^c 1300,00– 2590,00	1. Jahr ^b 97 890,24– 99 190,90 2. Jahr ^c 76 871,60– 77 870,94	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Pembrolizumab	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem KRK mit dMMR oder MSI-H	1. Jahr 81 438,79 2. Jahr 81 438,79	0	1. Jahr 870,00– 1740,00 2. Jahr 870,00– 1740,00	1. Jahr ^d 82 308,79 – 83 178,79 2. Jahr ^d 82 308,79– 83 178,79	Die Angaben sind 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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU; teilweise eigene Berechnung unter Addition der Angaben des pU b. Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten umfasst die Kosten bei einem 4-wöchentlichen Behandlungsmodus und die Obergrenze der Jahrestherapiekosten die Kosten bei einem 2-wöchentlichen Behandlungsmodus. c. Dargestellt sind die niedrigsten und höchsten Jahrestherapiekosten anhand der Addition der Arzneimittelkosten mit den entsprechenden Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten (77 870,94 €) beinhalten Arzneimittelkosten in Höhe von 75 280,94 € und Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 2590,00 € und entsprechen den Kosten bei einem 2-wöchentlichen Behandlungsmodus. Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten (76 871,60 €) beinhalten Arzneimittelkosten in Höhe von 75 571,60 € und Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 1300 € und entsprechen den Kosten bei einem 4-wöchentlichen Behandlungsmodus. d. Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten umfasst die Kosten bei einem 6-wöchentlichen Behandlungsmodus und die Obergrenze die Kosten bei einem 3-wöchentlichen Behandlungsmodus. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRK: Kolorektalkarzinom; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aktuell mangels Daten zu Patientenpräferenzen oder ärztlichem Verschreibungsverhalten eine Abschätzung zu Versorgungsanteilen nicht erfolgen könne. Er geht jedoch davon aus, dass Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zukünftig auch mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab therapiert werden, obwohl mit Pembrolizumab ein weiterer zugelassener Wirkstoff vorläge, der für diese Patientinnen und Patienten bereits etabliert sei. Davon unabhängig geht der pU davon aus, dass nur wenige Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen keine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab erhalten können.

Der pU erwartet, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im ambulanten Bereich erhalten wird. Der Einsatz sei dennoch im stationären Versorgungsbereich möglich.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 Z, 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 [online]. 05.2025 [Zugriff: 05.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4607/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-653.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5018/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7843/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_TrG.pdf.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Krebsarten: Darmkrebs, ICD-10 C18-C20 [online]. 2024 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html.
6. Wittekind C. Kolon und Rektum. In: Wittekind C (Ed). TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2017. S. 97-102.
7. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020; 14. Ausgabe [online]. 2024 [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf.
8. Tumorregister München. ICD-10 C18-C20: Darmtumor - Survival [online]. 2022 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Survival.pdf>.

9. Tumorzentrum Zwickau. EB Chemnitz-Zwickau (Westsachsen) - Kolorektale Karzinome C18-C20 [online]. 2022 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: http://tumorzentrum-zwickau.de/sites/default/files/Auswertungen/kapitel7_c18-20_c-z.pdf.
10. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2022/23 [online]. 2022 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2023/KRB2022_Webversion_01.pdf.
11. Ali SM, Gay LM, Elvin JA et al. MSI-high and MSI-stable colorectal carcinomas (CRC): A comprehensive genomic profiling (CGP) study. J Clin Oncol 2018; 36(15_suppl): 3574. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3574.
12. Franke AJ, Skelton WP, Starr JS et al. Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches. J Natl Cancer Inst 2019; 111(11): 1131-1141. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz093>.
13. Kim JH, Kim CG, Ahn JB et al. Microsatellite instability in metastatic colorectal cancer (mCRC). Cancer Res 2016; 76(14_Supplement): 808. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Am2016-808>.
14. Lichtenstern CR, Ngu RK, Shalapour S et al. Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. Cells 2020; 9(3). <https://doi.org/10.3390/cells9030618>.
15. Mulet-Margalef N, Linares J, Badia-Ramentol J et al. Challenges and Therapeutic Opportunities in the dMMR/MSI-H Colorectal Cancer Landscape. Cancers (Basel) 2023; 15(4). <https://doi.org/10.3390/cancers15041022>.
16. Stein A, Folprecht G. Immunotherapy of Colon Cancer. Oncol Res Treat 2018; 41(5): 282-285. <https://doi.org/10.1159/000488918>.
17. Woischke C, Michl M, Neumann J. Molekularpathologie kolorektaler Karzinome. Die Pathologie 2023; 44(5): 279-286. <https://doi.org/10.1007/s00292-023-01201-9>.
18. Garcia-Carbonero R, González Astorga B, Vidal Tocino R et al. Real-world study on microsatellite instability and mismatch repair deficiency testing patterns among patients with metastatic colorectal cancer in Spain. Clin Transl Oncol 2024; 26(4): 864-871. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03309-z>.
19. Gutierrez C, Ogino S, Meyerhardt JA et al. The Prevalence and Prognosis of Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Colorectal Adenocarcinomas in the United States. JCO Precis Oncol 2023; 7: e2200179. <https://doi.org/10.1200/po.22.00179>.
20. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/675/#dossier>.

21. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023 [online]. 2024 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2023 (Fortschreibung des Bevölkerungsstandes) [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
23. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2024 [Zugriff: 28.07.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom [online]. 2025 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom [online]. 2025 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-75_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
27. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland: Darm (C18-C20) [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.
28. Merck, Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2015.
29. Bristol-Myers Squibb. YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2011.

30. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen, Stand 27. März 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.

31. 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.