

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

Addendum zum Projekt A25-80
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares in various shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-135

Version: 1.0

Stand: 05.12.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2150

DOI: 10.60584/A25-135

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) – Addendum zum Projekt A25-80

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.10.2025

Interne Projektnummer

A25-135

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-135>

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); Addendum zum Projekt A25-80 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-135>.

Schlagwörter

Nivolumab, Ipilimumab, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, NCT04008030, NCT02563002

Keywords

Nivolumab, Ipilimumab, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04008030, NCT02563002

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Katharina Hirsch
- Petra Kohlepp
- Claudia Lenkewitz
- Katrin Nink
- Regine Potthast

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vorlage eines adjustierten indirekten Vergleichs im Stellungnahmeverfahren	2
2.2 Informationsbeschaffung und Studienpool	3
2.2.1 Eingeschlossene Studien	4
2.2.2 Studiencharakteristika.....	5
2.2.3 Ähnlichkeit der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich	29
2.2.4 Unterschiedliche Testung der MSI-H und dMMR in den Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177	34
2.2.5 Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich	37
2.2.6 Weitere Anmerkungen zum in der Stellungnahme vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich	38
2.3 Zusammenfassung.....	38
3 Literatur	40
Anhang A Teststrategie und Datenschnitte der Studie CA209-8HW	43
Anhang B Suchstrategien	46
Anhang C Ergänzende Darstellung: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs ..	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab.....	4
Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab.....	6
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab	9
Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab	15
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab.....	18
Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab	23
Tabelle 7: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab.....	25
Tabelle 8: Therapieregimes im jeweiligen Chemotherapiearm der Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab.....	33
Tabelle 9: Gesamtüberleben (Zeit bis zum Ereignis) in der Studie CA209-8HW nach Subgruppe zentrale Bestätigung der dMMR bzw. MSI-H.....	35
Tabelle 10: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab.....	48

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab über den Brückenkomparator Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab).....	5
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie CA209-8HW (Datenschnitt: 30.04.2025)	50
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse); Studie CA209-8HW (Datenschnitt: 30.04.2025)	50
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse); Studie CA209-8HW (Datenschnitt: 30.04.2025).....	51
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie KEYNOTE 177 (Datenschnitt: 19.02.2021).....	51
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse); Studie KEYNOTE 177 (Datenschnitt: 19.02.2020)	52
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse); Studie KEYNOTE 177 (Datenschnitt: 19.02.2020)	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Even
CTLA-4	Cytotoxic-T-lymphocyte-associated-Protein-4
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FOLFIRI	Folinsäure + 5-FU + Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog
mFOLFOX6	Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema)
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
NGS	Next Generation Sequencing
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
QLQ-CR29	Quality of Life Questionnaire – Colorectal 29
RECIST	Response Evaluation Criteria in solid Tumors
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.10.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-80 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung lagen in Übereinstimmung mit dem pU keine geeigneten Daten 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 Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) vor [1].

Der pU hat im Stellungnahmeverfahren einen adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit Pembrolizumab über den Brückenkompator Chemotherapie vorgelegt [2]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3] beauftragt.

Für das vorliegende Addendum war anders als in der Dossierbewertung A25-80 ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 des Dossiers die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers erforderlich. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen der Studie CA209-8HW des pU. Die entsprechenden Angaben wurden in das vorliegende Addendum aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die vorliegende Bewertung adressiert folgende Fragestellung:

- 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 dMMR oder MSI-H, siehe hierzu auch Dossierbewertung A25-80 [1].

2.1 Vorlage eines adjustierten indirekten Vergleichs im Stellungnahmeverfahren

Im Dossier hat der pU Ergebnisse der zulassungsbegründenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) CA209-8HW vorgelegt. Diese Studie umfasst einen direkten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Da diese Studie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab ermöglicht, hat der pU als bestverfügbare Evidenz in Modul 4 Z die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsarm sowie Auswertungen zum progressionsfreien Überleben (PFS) dargestellt. Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) wurden vom pU ebenfalls deskriptiv berichtet.

Auf einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hatte der pU nach eigenen Angaben in Modul Z verzichtet, mit der Begründung, dass zu dem von ihm betrachteten Datenschnitt (12.10.2023) für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Analysen vorlägen.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU einen adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab über den Brückenkompator Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe auf Basis der Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 vorgelegt und diesen für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die für diesen Vergleich für Nivolumab + Ipilimumab vorgelegten Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben basieren auf Ergebnissen einer aktuellen Interimsanalyse der Studie CA209-8HW mit Datenschnitt vom 30.04.2025. Nach Angaben des pU in seiner Stellungnahme standen diese Daten zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht zur Verfügung [2].

Es ist nachvollziehbar, dass die Daten zur Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 30.04.2025 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung (Stichtag 15.06.2025) noch nicht entsprechend aufbereitet vorlagen. Allerdings ist anzumerken, dass zwischen dem im Dossier dargestellten Datenschnitt (12.10.2023) und dem in der Stellungnahme vorgelegten aktuellen Datenschnitt (30.04.2025), ein weiterer präspezifizierter Datenschnitt zum 28.08.2024 erfolgte. Zu diesem Datenschnitt sollte gemäß Angaben in den Studienunterlagen die gleiche Auswertung wie für

den vom pU in der Stellungnahme herangezogenen Datenschnitt 30.04.2025 erfolgen (Testung des Endpunkts Gesamtüberleben oder zumindest eine Betrachtung dieses Endpunkts ohne Testung).

Daher bleibt unklar, warum nicht schon zum Datenschnitt 28.08.2024 Auswertungen zum Gesamtüberleben vorlagen und entsprechend im Dossier für einen adjustierten indirekten Vergleich aufbereitet wurden. Eine ausführliche Erläuterung der geplanten Testhierarchie und der Änderungen im Studienverlauf findet sich in Anhang A.

Nachfolgend wird auftragsgemäß der in der Stellungnahme vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich mit den Daten der Studie CA209-8HW zum Datenschnitt 30.04.2025 bewertet.

2.2 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung des im Stellungnahmeverfahren vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt.

Quellen des pU in der Stellungnahme:

- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 08.09.2025)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 08.09.2025)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.09.2025)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.09.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 14.10.2025), Suchstrategien siehe Anhang B
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 14.10.2025), Suchstrategien siehe Anhang B

Der pU legt in seiner Stellungnahme einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [4] für die Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab als Monotherapie über den Brückenkomparator Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU aufseiten der Intervention die Studie CA209-8HW und aufseiten von Pembrolizumab die Studie KEYNOTE 177.

Es ist anzumerken, dass der pU für die der Stellungnahme zugrunde liegende Informationsbeschaffung keine aktualisierte Studienliste vorlegt. Auch führt der pU keine

Suche in Studienergebnisdatenbanken durch; Angaben zur Suche auf der Internetseite des G-BA fehlen. Darüber hinaus bleibt unklar, ob die Studienselektion durch zwei Personen unabhängig voneinander erfolgte. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde jedoch keine zusätzliche relevante Studie für den indirekten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab identifiziert.

2.2.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 1: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie^d ± Bevacizumab oder Cetuximab						
CA209-8HW	ja	ja	nein	ja [5-7]	ja [8,9]	ja [10]
Pembrolizumab vs. Chemotherapie^d ± Bevacizumab oder Cetuximab						
KEYNOTE 177	nein	nein	ja	nein	ja [11,12]	ja [13-18]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. mFOLFOX6 oder FOLFIRI</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie KEYNOTE 177 wurde bereits für eine vorangegangene Nutzenbewertung von Pembrolizumab vorgelegt und bewertet [16,19].

Der adjustierte indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

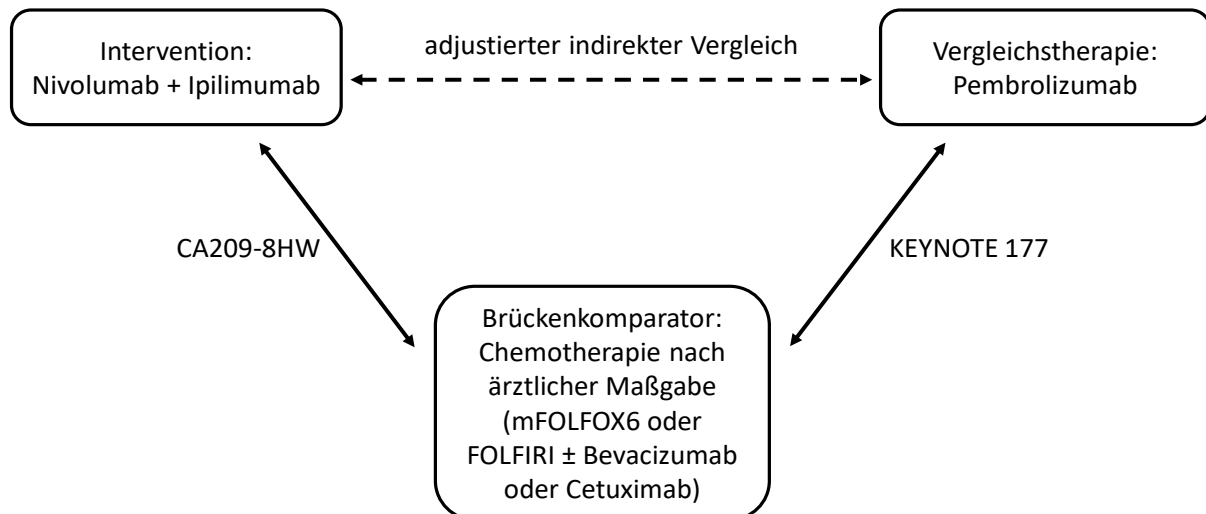


Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab über den Brückenkompparator Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab)

2.2.2 Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie^b ± Bevacizumab oder Cetuximab						
CA209-8HW	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit metastasiertem oder rezidiertem, nicht resezierbarem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H, mit oder ohne Vortherapie ^c , ECOG-PS 0 oder 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab-Monotherapie: (N = 353)^d ▪ Nivolumab + Ipilimumab (N = 354) ▪ Chemotherapie^b ± Bevacizumab oder Cetuximab (N = 132) <p>davon relevante Teilpopulation (in der Erstlinie):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab + Ipilimumab (N = 202) ▪ Chemotherapie^b ± Bevacizumab oder Cetuximab (N = 101) 	<p>Screening: k. A.</p> <p>Behandlung: bis Krankheitsprogression^e, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientinnen / Patienten, (Nivolumab-Arme: maximale Behandlungsdauer von 2 Jahren^f)</p> <p>Beobachtung^g: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie</p>	<p>88 Studienzentren in 22 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Rumänien, Spanien, Türkei, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>08/2019–laufend</p> <p>Datenschnitte: 1. 12.10.2023^h 2. 28.08.2024ⁱ 3. 30.04.2025^j</p>	<p>primär: PFS (nach BICR)</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Pembrolizumab vs. Chemotherapie^b ± Bevacizumab oder Cetuximab						
KEYNOTE 177	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit metastasiertem Kolonrektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie ^k , mit ECOG PS 0 oder 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab (N = 153) ▪ Chemotherapie^b ± Bevacizumab oder Cetuximab (N = 154) 	<p>Screening: bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn</p> <p>Behandlung: bis Krankheits- progression, nicht akzeptabler Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientinnen / Patienten, (Pembrolizumab: maximal 24 Monate^l)</p> <p>Beobachtung^g: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie</p>	<p>120 Studienzentren in 23 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Singapur, Südafrika, Südkorea, Spanien, Schweden, Schweiz, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>11/2015–07/2023^m</p> <p>Datenschnitte: 1. 19.10.2018ⁿ 2. 19.02.2020^o 3. 19.02.2021^p 4. 17.07.2023^q</p>	<p>primär: Gesamtüberleben, PFS (nach BICR)</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. mFOLFOX6 oder FOLFIRI</p> <p>c. Die Rekrutierung erfolgte in 2 aufeinanderfolgenden Teilen: In Teil 1 der Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrer Vortherapie (Chemotherapie und / oder zielgerichtete Wirkstoffe im metastasierten Stadium) eingeschlossen. In Teil 2 der Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor noch keine Therapie gegen die metastasierte Erkrankung erhalten haben. Eine vorherige adjuvante Chemotherapie war erlaubt, wenn die Krankheitsprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss der Chemotherapie erfolgte.</p> <p>d. Der Arm ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant und wird in den nachfolgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Eine Behandlung über die Progression hinaus war bei initialer mittels RECIST definierter Progression möglich, wenn der Prüfarzt bzw. die Prüfarztin unter bestimmten Voraussetzungen weiterhin einen klinischen Nutzen feststellt.</p>						

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>f. Patientinnen und Patienten mit spätem Ansprechen (während des zweiten Jahres der Behandlung) sollten die Behandlung ab dem Beginn des Ansprechens weitere 12 Monate bei Abwesenheit von Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität fortsetzen.</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 4 beschrieben.</p> <p>h. präspezifizierte Interimsanalyse des PFS für den Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie für alle Patientinnen und Patienten in der Erstlinie (Details siehe Anhang A)</p> <p>i. präspezifizierte Interimsanalyse des PFS für den Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab für alle Patientinnen und Patienten über alle Therapielinien (Details siehe Anhang A)</p> <p>j. präspezifizierte finale Analyse des PFS für den Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab für alle Patientinnen und Patienten in der Erstlinie (Details siehe Anhang A)</p> <p>k. Patientinnen und Patienten mussten im metastasierten Stadium unbehandelt sein. Eine vorherige adjuvante Chemotherapie, die mindestens 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde, war erlaubt.</p> <p>l. Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 8 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab ein komplettes Ansprechen erreicht haben, durften die Behandlung nach weiteren 2 Zyklen unterbrechen. Die Behandlung konnte im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Erkrankung für weitere 17 Zyklen fortgesetzt werden. Patientinnen und Patienten, die nach 24 Monaten Behandlung ein Tumoransprechen hatten und keine andere Folgetherapie bekommen haben, konnten im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Erkrankung ebenfalls für weitere 17 Zyklen mit Pembrolizumab behandelt werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 19.02.2020 befanden sich 7 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm in der 2. Behandlungsphase. Angaben zu späteren Datenschnitten liegen nicht vor.</p> <p>m. Gemäß Studienregistereintrag [11] wurde die Studie am 17.07.2023 abgeschlossen.</p> <p>n. präspezifizierte 1. Interimsanalyse; diese wurde durch ein externes Datenmonitoring-Komitee, mit der Empfehlung die Studie fortzuführen, überprüft. Der pU blieb für diesen Datenschnitt verblindet und es liegen keine Daten vor.</p> <p>o. präspezifizierte 2. Interimsanalyse nach ca. 209 PFS-Ereignissen oder nach mindestens 24 Monaten Beobachtungszeit aller Patientinnen und Patienten nach Randomisierung (Ergebnisse siehe [13,16])</p> <p>p. präspezifizierte finale Analyse zum Gesamtüberleben nach 190 Todesfällen oder 12 Monate nach der 2. Interimsanalyse, je nach dem was zuerst eintrat (Ergebnisse siehe [14])</p> <p>q. explorative Post-hoc-Analyse nach > 5 Jahren Follow-up (Ergebnisse siehe [15])</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BICR: Blinded Independent Central Review; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; k. A.: keine Angabe; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab		
CA209-8HW	<p>Woche 1–12:</p> <p>Nivolumab 240 mg i. v. gefolgt von Ipilimumab 1 mg / kg KG, i. v. als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen (4 Gaben insgesamt)</p> <p>ab Woche 13:</p> <p>Nivolumab 480 mg i. v. als 30-minütige Infusion alle 4 Wochen</p>	<p>Chemotherapie^b:</p> <p><u>mFOLFOX6 alle 2 Wochen:</u></p> <p>Oxaliplatin 85 mg/m² KOF i. v. 1-mal</p> <p>Folinsäure 400 mg/m² KOF i. v. 1-mal</p> <p>5-FU 400 mg/m² KOF i. v. Bolus 1-mal gefolgt von 5-FU 2400 mg/m² KOF als Dauerinfusion über 46 Stunden i. v.</p> <p>oder</p> <p><u>FOLFIRI alle 2 Wochen:</u></p> <p>Irinotecan 180 mg/m² KOF i. v. 1-mal</p> <p>Folinsäure 400 mg/m² KOF i. v. 1-mal</p> <p>5-FU 400 mg/m² KOF i. v. Bolus 1-mal gefolgt von 5-FU 2400 mg/m² KOF als Dauerinfusion über 46 Stunden i. v.</p> <p>Beide Regimes (mFOLFOX6 oder FOLFIRI) jeweils mit oder ohne zusätzliche Gabe von:</p> <p><u>Bevacizumab</u> 5 mg/kg KG i. v. 1-mal über 90 Minuten, danach bei guter Verträglichkeit über 60 Minuten und danach über 30 Minuten alle 2 Wochen</p> <p>oder</p> <p><u>Cetuximab</u> 500 mg/m² KOF i. v. 1-mal über 2 Stunden, danach bei guter Verträglichkeit über 1 Stunde alle 2 Wochen</p>
<p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab und Ipilimumab: Dosisanpassungen nicht erlaubt; Dosisunterbrechung / Therapieabbruch erlaubt beim Auftreten immunvermittelter oder infusionsbedingter UEs^c ▪ mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab: Dosisanpassung / -unterbrechung bzw. Therapieabbruch erlaubt beim Auftreten von UEs^d 		
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante Chemotherapie, wenn die Krankheitsprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss der Chemotherapie erfolgte <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie für das metastasierende Kolorektalkarzinom (für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten in der Erstlinie) ▪ andere antineoplastische Prüfmedikationen ≤ 4 Wochen vor Randomisierung oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist ▪ systemische antineoplastische Therapie ≤ 14 Tage ▪ Immun-Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2- oder Anti-CTLA-4) ▪ fokale palliative Strahlentherapie ≤ 2 Wochen vor Randomisierung <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische, okuläre, intra-artikuläre, intranasale, and inhalative Kortikosteroide <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva ▪ immunsuppressive Dosen von systemischen Kortikosteroiden ▪ jegliche antineoplastische Therapie 		

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab		
KEYNOTE 177	Pembrolizumab 200 mg i. v. als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen	<p>Chemotherapie^b</p> <p><u>mFOLFOX6 alle 2 Wochen:</u></p> <p>Oxaliplatin 85 mg/m² KOF i. v. über 2 Stunden 1-mal</p> <p>Folinsäure 400 mg/m² KOF^e i. v. über 2 Stunden 1-mal</p> <p>5-FU 400 mg/m² KOF i. v. Bolus 1-mal gefolgt von 5-FU 1200 mg/m² KOF/Tag an Tag 1 und 2 (2400 mg/m² KOF über 46–48 Stunden) i. v.</p> <p>oder</p> <p><u>FOLFIRI alle 2 Wochen:</u></p> <p>Irinotecan 180 mg/m² KOF i. v. über 30-90 Minuten 1-mal</p> <p>Folinsäure 400 mg/m² KOF^e i. v. über 30-90 Minuten 1-mal</p> <p>5-FU 400 mg/m² KOF i. v. Bolus 1-mal gefolgt von 5-FU 1200 mg/m² KOF/Tag an Tag 1 und 2 (2400 mg/m² KOF über 46–48 Stunden) i. v.</p> <p>Beide Regimes (mFOLFOX6 oder FOLFIRI) jeweils mit oder ohne zusätzliche Gabe von:</p> <p><u>Bevacizumab</u> 5 mg/kg KG i. v. über 30–90 Minuten 1-mal alle 2 Wochen</p> <p>oder</p> <p><u>Cetuximab</u> 400 mg/m² KOF i. v. 1-malig über 2 Stunden, danach wöchentlich 250 mg/m² KOF i. v. über 1 Stunde</p>
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab: Dosisunterbrechung / Therapieabbruch erlaubt beim Auftreten immunvermittelter oder infusionsbedingter UEs^f ▪ mFOLFOX6 oder FOLFIRI ± Bevacizumab oder Cetuximab: erlaubt beim Auftreten von UEs^g 		
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante Chemotherapie für die Behandlung eines früheren Stadiums des Kolorektalkarzinoms, insofern diese mindestens 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie für das metastasierende Kolorektalkarzinom (Stadium IV) ▪ andere Prüftherapien ≤ 4 Wochen vor Randomisierung ▪ systemische Therapie für Autoimmunerkrankungen innerhalb 2 Jahren vor Randomisierung ▪ Strahlentherapie ≤ 4 Wochen vor Randomisierung mit bestehenden Nebenwirkungen ▪ Immun-Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2- oder Anti-CTLA-4-Substanz) <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Therapie, die im Ermessen der Prüferztin / des Prüferztes für das Wohlergehen der Patientin / des Patienten notwendig ist (inklusive lokale Palliativtherapie in Absprache mit dem Sponsor) <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antineoplastische systemische Chemo- oder Immuntherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden ▪ andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab ▪ Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Regulierung von Symptomen eines Ereignisses von klinischem Interesse mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie 		

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI b. nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers vor Randomisierung festgelegt c. Dosierungsanpassungen erfolgten gemäß den Vorgaben im Protokoll d. Dosierungsanpassungen erfolgten gemäß den Vorgaben im Protokoll und lokalem Standard e. oder (L)Folinsäure 200 mg/m ² KOF f. Vorgehen beim Auftreten von immunvermittelten UE gemäß den Handlungsempfehlung des Protokolls g. Vorgehen nach lokalem Standard 5-FU: 5-Fluorouracil; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Studiendesign

Studie mit Nivolumab + Ipilimumab: CA209-8HW

Die Studie CA209-8HW ist eine laufende, 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. Das Vorliegen von MSI-H oder dMMR wurde lokal mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR), Immunhistochemie (IHC) oder Next Generation Sequencing (NGS) bestimmt. Darüber hinaus erfolgte für alle Patientinnen und Patienten eine Bestätigung der dMMR bzw. MSI-H durch ein Zentrallabor. Die Rekrutierung erfolgte in 2 aufeinanderfolgenden Teilen: in Teil 1 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrer Vortherapie (Chemotherapie und / oder zielgerichtete Wirkstoffe im metastasierten Stadium) eingeschlossen. In Teil 2 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor noch keine Therapie gegen die metastasierende Erkrankung erhalten haben (Erstlinie). Eine vorherige adjuvante Chemotherapie war erlaubt, wenn die Krankheitsprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss der Chemotherapie erfolgte. Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen und mit einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von > 1 waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In die Studie CA209-8HW wurden insgesamt 839 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:2:1 entweder einer Behandlung mit Nivolumab (N = 353) oder Nivolumab + Ipilimumab (N = 354) oder einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Folinsäure + 5-Fluorouracil (5-FU) + Oxaliplatin (modifiziertes Schema; mFOLFOX6) oder Folinsäure + 5-FU + Irinotecan (FOLFIRI) jeweils ± Bevacizumab oder Cetuximab (N = 132) zufällig zugeteilt. Die Zuteilung zum Chemotherapiearm war auf Patientinnen und Patienten beschränkt, die zuvor noch keine oder maximal 1 systemische Therapie erhalten hatten. Vor

der Randomisierung wurde durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt festgelegt, welche der genannten Therapien die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient im Fall der Zuteilung zum Kontrollarm erhalten sollte.

Aufgrund der zu bewertenden Fragestellung von Nivolumab + Ipilimumab in der Erstlinientherapie zieht der pU für den vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe jeweils als Erstlinientherapie erhalten haben (N = 202 vs. N = 101).

Die in der Studie eingesetzte Gabe von Nivolumab + Ipilimumab im Interventionsarm entsprach den Vorgaben der Fachinformation [20,21]. Die Patientinnen und Patienten erhielten in den ersten 12 Wochen alle 3 Wochen 240 mg Nivolumab in Kombination mit 1 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab. Ab Woche 13 folgte alle 4 Wochen eine Gabe von 480 mg Nivolumab als Monotherapie. Im Chemotherapiearm erhielten die Patientinnen und Patienten nach ärztlicher Maßgabe mFOLFOX6 oder FOLFIRI jeweils ± Bevacizumab oder Cetuximab.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes oder der Patientin bzw. des Patienten. Die Behandlung mit Nivolumab war auf eine maximale Behandlungsdauer von 2 Jahren beschränkt. Eine Behandlung über die Progression hinaus war bei initialer mittels Response-Evaluation-Criteria-in-solid-Tumors(RECIST)-definierter Progression möglich, wenn der Prüferarzt bzw. die Prüferärztin unter bestimmten Voraussetzungen weiterhin einen klinischen Nutzen feststellt. Bei einem bestätigten Fortschreiten der Erkrankung war eine Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab als Folgetherapie im Chemotherapiearm (in der Studie als „Cross-over-Kohorte“ bezeichnet) möglich (siehe Folgetherapien).

Primäre Endpunkte der Studie CA209-8HW sind das PFS zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe bei Gabe in der Erstlinie sowie zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab bei einer Gabe unabhängig von der Vortherapie für das metastasierte Stadium. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Studie mit Pembrolizumab: KEYNOTE 177

Die Studie KEYNOTE 177 wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren A21-36 [16] beschrieben, der pU war allerdings nicht Sponsor dieser Studie. Bei der Studie handelt es sich um eine abgeschlossene offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von mFOLFOX6 oder FOLFIRI jeweils ± Bevacizumab oder Cetuximab.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder eine dMMR aufweisen, eingeschlossen. Das Vorliegen einer MSI-H oder dMMR wurde lokal mittels PCR oder IHC bestimmt. Die Patientinnen und Patienten durften noch keine vorangegangene systemische Therapie im metastasierten Stadium erhalten haben, eine vorherige adjuvante Chemotherapie eines früheren Stadiums des Kolorektalkarzinoms musste 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen sein. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS \leq 1) und eine adäquate Organfunktion aufweisen. Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In die Studie KEYNOTE 177 wurden insgesamt 307 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 153) oder einer Chemotherapie, bestehend aus mFOLFOX6 oder FOLFIRI jeweils \pm Bevacizumab oder Cetuximab (N = 154), zufällig zugeteilt. Dabei wurde vor der Randomisierung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt festgelegt, welche der genannten Therapien die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient im Fall der Zuteilung zum Kontrollarm erhalten sollte.

Die Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß der Vorgabe der Fachinformation [22]. Abweichend von den Vorgaben der Fachinformation [22], die eine Behandlung bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität vorsieht, war die Behandlung in der Studie KEYNOTE 177 auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) begrenzt. Die Begrenzung auf 2 Jahre geht jedoch mit den Empfehlungen in der aktuellen S3-Leitlinie einher [23]. Im Chemotherapiearm erhielten die Patientinnen und Patienten nach ärztlicher Maßgabe mFOLFOX6 oder FOLFIRI jeweils \pm Bevacizumab oder Cetuximab.

Insgesamt erfolgte in der Studie KEYNOTE 177 die Behandlung bis zur Progression (festgestellt mittels RECIST), bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, oder bis zur Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes bzw. der Patientin oder des Patienten. Bei einem bestätigten Fortschreiten der Erkrankung war eine Behandlung mit Pembrolizumab als Folgetherapie im Chemotherapiearm nach einer Washout-Phase von 30 Tagen möglich (in der Studie als „Cross-over-Phase“ bezeichnet) (siehe Folgetherapien).

Ko-primäre Endpunkte in der Studie waren das Gesamtüberleben und das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Datenschnitte

CA209-8HW

Für die Studie CA209-8HW liegen Auswertungen zu 3 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt vom 12.10.2023: präspezifizierte Interimsanalyse des PFS für den Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie für alle Patientinnen und Patienten in der Erstlinie
- 2. Datenschnitt vom 28.08.2024: präspezifizierte Interimsanalyse des PFS für den Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab für alle Patientinnen und Patienten über alle Therapielinien
- 3. Datenschnitt vom 30.04.2025: präspezifizierte finale Analyse des PFS für den Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab für alle Patientinnen und Patienten in der Erstlinie

Für die vorliegende Bewertung wird der vom pU in der Stellungnahme für den indirekten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab vorgelegte präspezifizierte 3. Datenschnitt betrachtet.

KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 wurden 4 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 19.10.2018: präspezifizierte Interimsanalyse 1 nach ca. 162 PFS-Ereignissen und nach mindestens 6 Monaten Beobachtungszeit aller Patientinnen und Patienten nach Randomisierung. Für diesen Datenschnitt liegen keine Daten vor.
- 2. Datenschnitt vom 19.02.2020: präspezifizierte Interimsanalyse 2 nach ca. 209 PFS-Ereignissen oder nach mindestens 24 Monaten Beobachtungszeit aller Patientinnen und Patienten nach Randomisierung (Ergebnisse siehe Nutzenbewertung A21-36 und entsprechendes Dossier [16,17]).
- 3. Datenschnitt vom 19.02.2021: präspezifizierte finale Analyse für das Gesamtüberleben nach 190 Todesfällen oder 12 Monate nach der Interimsanalyse 2, je nach dem was zuerst eintritt (Ergebnisse siehe Publikation Diaz 2022 [14])
- 4. Datenschnitt vom 17.07.2023: explorative Post-hoc-Analyse nach > 5 Jahren Follow-up (Ergebnisse siehe Publikation Andre 2025 [15])

Für das Gesamtüberleben erfolgte die präspezifizierte, finale Analyse zum Datenschnitt 19.02.2021 [14]. Darüber hinaus erfolgte eine weitere Analyse zum Datenschnitt 17.07.2023 [15]. Zwar ist dem Studienregistereintrag zu entnehmen, dass zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet wurde [11], in der Publikation Andre 2025 [15] ist die Analyse allerdings als explorative Analyse (> 5 Jahre Follow-up) beschrieben. Es liegen auch keine ausreichenden Informationen vor, die den Zeitpunkt als Studienende begründen würden. Daher wird dieser Datenschnitt als nicht präspezifiziert betrachtet [15].

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird daher die präspezifizierte finale Analyse zum Gesamtüberleben vom 19.02.2021 herangezogen. Davon unbenommen ist die Auswahl des 3. oder 4. Datenschnitts der Studie KEYNOTE 177 für die Bewertung des Gesamtüberlebens im adjustierten indirekten Vergleich ohne Konsequenz, da sich die Schätzer im indirekten Vergleich nur geringfügig unterscheiden.

Es ist anzumerken, dass für die Endpunkte zu Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen nur für den 2. Datenschnitt vom 19.02.2020 vorliegen. Zu den späteren Datenschnitten treten im Vergleich zum Datenschnitt 19.02.2020 jedoch nur vereinzelte weitere UEs auf. Auch auf Basis der Kaplan-Meier-Kurven zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zum Datenschnitt 19.02.2020 ist davon auszugehen, dass sich die Schätzungen zu den späteren Datenschnitten nur geringfügig ändern. Für Endpunkte zu Nebenwirkungen wird daher der Datenschnitt vom 19.02.2020 betrachtet.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 4 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten in den Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab	
CA209-8HW	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29),	bis zu 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-CR29	bis zu 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^{b, c}

Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab	
KEYNOTE 177	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	maximal bis Woche 45 oder bis zum Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt, sowie 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-CR29	maximal bis Woche 45 oder bis zum Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt, sowie 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen UEs / schwere UEs ^d	bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^e
SUEs	bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder 30 Tage bei Beginn einer Folgetherapie ^e
a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI b. Für Patientinnen und Patienten, die im Chemotherapiearm als Folgetherapie Nivolumab + Ipilimumab in der „Cross-over Kohorte“ erhielten, erfolgte die Nachbeobachtung bis zur letzten Nivolumab + Ipilimumab-Dosis (für die Erhebung der UEs auch über eine Progression unter Nivolumab + Ipilimumab hinaus) c. UEs, welche vom Prüfarzt oder der Prüfarztin als im Zusammenhang mit der Studienbehandlung eingestuft wurden, wurden bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende erhoben. d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. e. Für Patientinnen und Patienten, die im Chemotherapiearm als Folgetherapie Pembrolizumab in der „Cross-over-Phase“ erhielten, erfolgte die Nachbeobachtung bis 30 Tage nach der letzten Pembrolizumab-Dosis 5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EORTC QLQ-CR29: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Colorectal 29; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen sind in beiden Studien mit Ausnahme des Gesundheitszustands (erhoben mittel der visuellen Analogskala [VAS] des EQ 5D) in der Studie CA209-8HW systematisch verkürzt.

So wurden diese Endpunkte in der Studie CA209-8HW lediglich bis zu 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. In der Studie KEYNOTE 177 erfolgte die Erhebung für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lediglich maximal bis Woche 45 oder bis zum Behandlungsende, je nachdem was zuerst eintrat, sowie 30 Tage nach Behandlungsende. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden in der Studie KEYNOTE 177 lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. bis zu 90 Tage für schwerwiegende UEs [SUEs]) erhoben.

Einzig für den Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Studien sowie den in der Studie CA209-8HW erhobenen Endpunkt Gesundheitszustand erfolgte die Erhebung bis zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Studienende.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass alle Endpunkte in beiden Studien – wie das Überleben und der in der Studie CA209-8HW betrachtete Gesundheitszustand – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie ^a		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a	
	CA209-8HW		KEYNOTE 177	
	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie ^a	Pembrolizumab	Chemotherapie ^a
	N ^b = 202	N ^b = 101	N ^b = 153	N ^b = 154
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (14)	62 (15)	62 (15)	61 (15)
Geschlecht [w / m], %	53 / 47	55 / 45	54 / 46	47 / 53
Abstammung, n (%)				
asiatisch	19 (9)	13 (13)	24 (16)	26 (17)
schwarz	2 (1)	2 (2)	9 (6)	5 (3)
weiß	176 (87)	85 (84)	113 (74)	116 (75)
fehlend / andere	5 (3)	1 (1)	7 (5)	7 (5)
Region, n (%)				
Asien	19 (9)	11 (11)	22 (14)	26 (17)
Westeuropa ^c / Nordamerika	115 (57)	63 (62)	109 (71)	113 (73)
Rest der Welt ^d	68 (34)	27 (27)	22 (14)	15 (10)
ECOG-PS, n (%)				
0	111 (55)	52 (51)	75 (49)	84 (55)
1	91 (45)	49 (49)	78 (51)	70 (45)
dMMR-, MSI-H-Status, n (%)				
lokal nachgewiesen				
dMMR und/oder MSI-H	200 (99)	101 (100)	153 (100)	153 (99)
dMMR	169 (84)	88 (87)	137 (90) ^e	137 (89) ^e
MSI-H	78 (39)	34 (34)	48 (31) ^e	56 (36) ^e
dMMR und MSI-H	k. A.	k. A.	32 (21) ^e	40 (26) ^e
lokal nicht nachgewiesen	2 (1 ^e)	0 (0)	0 (0)	1 (< 1)
zentral bestätigt				
dMMR und/oder MSI-H	171 (85)	84 (83)	^f	^f
dMMR	163 (81)	82 (81)	^f	^f
MSI-H	147 (73)	71 (70)	^f	^f
dMMR und MSI-H	k. A.	k. A.	^f	^f
Lokalisation des Primärtumors, n (%)				
rechtsseitig	139 (69)	68 (67)	102 (67)	107 (69)
linksseitig	63 (31)	33 (33)	46 (30)	42 (27)
beidseitig	0 (0)	0 (0)	4 (3)	5 (3)
fehlend	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie ^a		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a	
	CA209-8HW		KEYNOTE 177	
	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie ^a	Pembrolizumab	Chemotherapie ^a
	N ^b = 202	N ^b = 101	N ^b = 153	N ^b = 154
Metastasen ^g , n (%)				
insgesamt	202 (100)	101 (100)	153 (100)	154 (100)
Leber oder Lunge	100 (50)	55 (54)	86 (56)	73 (47)
Leber	75 (37)	42 (42)	71 (46)	54 (35)
Lunge	44 (22)	25 (25)	36 (24)	34 (22)
Peritoneum	84 (42)	42 (42)	k. A.	k. A.
Lokalisation nicht berichtet	3 (1)	1 (1)	k. A.	k. A.
Krankheitsstadium, n (%)				
Stadium IV	202 (100)	101 (100)	153 (100)	154 (100)
diagnostiziertes Stadium, n (%)				
Erstdiagnose im Stadium IV im Krankheitsverlauf	85 (42)	50 (49)	k. A.	k. A.
neu diagnostiziert zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	73 (48)	80 (52)
Erstdiagnose in Stadium II–III im Krankheitsverlauf	116 (57)	52 (51)	k. A.	k. A.
rezidivierend zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	80 (52)	74 (48)
Stadium bei Erstdiagnose nicht berichtet	1 (< 1)	0 (0)	k. A.	k. A.
Mutationsstatus (BRAF, KRAS, NRAS), n (%) ^h				
BRAF, KRAS und NRAS (alle Wildtyp)	49 (24)	25 (25)	34 (22)	35 (23)
KRAS oder NRAS (± BRAF)	50 (25)	26 (26)	33 (22)	41 (27)
BRAF ± (KRAS oder NRAS)				
BRAF V600E	k. A.	k. A.	34 (22)	43 (28)
jegliche BRAF-Mutation	60 (30)	27 (27)	k. A.	k. A.
(KRAS oder NRAS) und BRAF				
BRAF V600E	k. A.	k. A.	0 (0)	3 (2)
jegliche BRAF-Mutation	7 (3)	2 (2)	k. A.	k. A.
sonstige				
Sonstige ⁱ (inkl. andere BRAF- Mutationen als V600E)	k. A.	k. A.	52 (34)	38 (25)
Unbekannt ^j	50 (25)	25 (25)	k. A.	k. A.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie ^a		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a	
	CA209-8HW		KEYNOTE 177	
	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie ^a	Pembrolizumab	Chemotherapie ^a
	N ^b = 202	N ^b = 101	N ^b = 153	N ^b = 154
Lynch-Syndrom, n (%)				
ja	22 (11)	17 (17)	28 (18)	36 (23)
nein	135 (67)	49 (49)	114 (75)	104 (68)
unbekannt / nicht berichtet	45 (22) ^e	35 (35) ^e	11 (7)	14 (9)
mindestens 1 vorherige systemische Therapie, n (%)	67 (33)	32 (32)	38 (25)	45 (29)
neoadjuvant	7 (3)	5 (5)	5 (3)	8 (5)
adjuvant	60 (30)	27 (27)	36 (24)	42 (27)
metastasiert ^k	2 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
vorherige Therapielinien zur Behand- lung des metastasierten Kolorektal- karzinoms gemäß CRF, n (%)				
0	190 (94)	91 (90)	k. A.	k. A.
1	10 (5)	8 (8)	k. A.	k. A.
≥ 2	1 (< 1)	1 (1)	k. A.	k. A.
nicht berichtet	1 (< 1)	1 (1)	k. A.	k. A.
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erst- diagnose und Randomisierung, n (%)				
< 1 Jahr	117 (58)	64 (63)	k. A.	k. A.
1 bis < 3 Jahre	58 (29)	24 (24)	k. A.	k. A.
≥ 3 Jahre	27 (13)	12 (12)	k. A.	k. A.
nicht berichtet	0 (0)	1 (< 1)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	N = 200 99 (50) ^l	N = 88 88 (100) ^l	N = 153 94 (61) ^m	N = 143 141 (99) ^m
Studienabbruch, n (%)	N = 200 58 (29) ⁿ	N = 88 45 (51) ⁿ	k. A. ^o	k. A. ^o
<p>a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI jeweils ± Bevacizumab oder Cetuximab</p> <p>b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>c. In der Studie CA209-8HW wurde für die Region die Gruppe „Europa/Nordamerika“ erfasst. Für die Gegenüberstellung mit der Studie KEYNOTE 177 wurden seitens des pU aus dieser Gruppe die Länder Tschechien und Rumänien nachträglich der Region „Rest der Welt“ zugeordnet.</p> <p>d. Studie CA209-8HW: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Rumänien, Tschechien, Türkei; KEYNOTE 177: Australien, Brasilien, Israel, Südafrika</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. In der Studie KEYNOTE 177 erfolgte keine Testung zur Bestätigung der dMMR/MSI-H durch ein Zentrallabor.</p>				

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie ^a		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a	
	CA209-8HW		KEYNOTE 177	
	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie ^a	Pembrolizumab	Chemotherapie ^a
	N ^b = 202	N ^b = 101	N ^b = 153	N ^b = 154
<p>g. Die Angaben zu Metastasen beruhen in der Studie CA209-8HW auf einer Bewertung durch verblindete und unabhängige Reviewer. In der Studie KEYNOTE 177 liegen keine Angaben zur Art der Bewertung vor.</p> <p>h. Studie KEYNOTE 177: Geringe Diskrepanz zwischen den Angaben in Diaz 2022 [14] und den Angaben im Dossier zu Pembrolizumab [17]. Es wurden die Angaben aus dem Dossier bzw. der Nutzenbewertung A21-36 verwendet.</p> <p>i. BRAF V600E, KRAS und NRAS mutiert, wenn mindestens ein Mutationsstatus nicht bestimmt wurde oder fehlt oder die BRAF Mutation nicht vom Typ V600E war</p> <p>j. Patientinnen und Patienten, die einen nicht bewertbaren oder fehlenden BRAF-, KRAS- oder NRAS-Mutationsstatus aufwiesen.</p> <p>k. 4 Patientinnen und Patienten der Studie CA209-8HW, die bereits eine Vorthherapie im metastasierten Stadium erhalten haben, wurden aufgrund fehlerhafter Angaben in der Interactive Response Technology bei der Randomisierung der Patientengruppe ohne vorherige Therapie im metastasierten Stadium zugeordnet.</p> <p>l. Angaben zum Therapieabbruch bezogen auf den Datenschnitt vom 20.04.2025. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf 200 vs. 88 Patientinnen und Patienten, die die Therapie begonnen haben): Krankheitsprogression 39 (20 %) vs. 64 (73 %) und Toxizitäten mit Bezug zur Studienmedikation 37 (19 %) vs. 5 (6 %). Darüber hinaus haben 2 (1 %) vs. 13 (13 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Weiterhin haben 101 (51 %) vs. 0 (0) der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.</p> <p>m. Angaben zum Therapieabbruch bezogen auf den Datenschnitt vom 19.02.2021: Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf 153 vs. 143 Patientinnen und Patienten, die die Therapie begonnen haben, eigene Berechnung): Krankheitsprogression 50 (33 %) vs. 85 (59 %) und UEs 22 (14 %) vs. 20 (14 %). Darüber hinaus haben 0 (0 %) vs. 11 (7 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Darüber hinaus haben 59 (39 %) vs. 0 (0 %) der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. Zum Datenschnitt 19.02.2020 haben im Interventionsarm vs. Kontrollarm 94 (61 %) vs. 137 (96 %) der Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen.</p> <p>n. Angaben zum Studienabbruch bezogen auf den Datenschnitt vom 20.04.2025. Die Angaben umfassen Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind: Interventionsarm: 52 (26 %) vs. Kontrollarm: 39 (44 %).</p> <p>o. Für den Datenschnitt 19.02.2021 liegen keine Daten zum Studienabbruch vor. Zum Datenschnitt 19.02.2020 haben im Interventionsarm vs. Kontrollarm (Prozentangaben beziehen sich auf 153 vs. 154 der randomisierten Patientinnen und Patienten) 58 (38 %) vs. 75 (49 %) die Studie abgebrochen. Die Angaben umfassen Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind: Interventionsarm: 56 (37 %) vs. Kontrollarm: 66 (43 %).</p> <p>5-FU: 5-Fluoruracil; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CRF: Case Report Form; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performances Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; m: männlich; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>				

Die Patientencharakteristika der Studie CA209-8HW sind zwischen den Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 61 bzw. 62 Jahre alt. Der Anteil weiblicher Patientinnen und Patienten (53 % vs. 55 %) sowie der Anteil Patientinnen und Patienten weißer Abstammung lag in beiden Studienarmen gleichauf (87 % vs. 84 %). Einen ECOG-PS von 0 wiesen 55 % bzw. 51 % der Patientinnen und Patienten auf. Bei fast 70 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen war der Primärtumor rechtsseitig lokalisiert. Während 24 % bzw. 25 % der Patientinnen und Patienten einen Wildtyp hinsichtlich des Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B (BRAF)/ Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog(KRAS)/ Neuroblastoma Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog (NRAS)-Mutationsstatus des Tumors aufwiesen, lagen bei 25 % bzw. 26 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm Mutationen in KRAS/NRAS vor. Eine BRAF-Mutation lag bei 30 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und 27 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm vor.

Die Patientencharakteristika der Studie KEYNOTE 177 sind zwischen den Studienarmen, Pembrolizumab bzw. Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab, weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 62 bzw. 61 Jahre alt. Der Anteil weiblicher Patientinnen und Patienten war in beiden Armen vergleichbar (54 % vs. 47 %). Der Anteil an Patientinnen und Patienten weißer Abstammung lag in beiden Studienarmen gleichauf (74 % vs. 75 %). Einen ECOG-PS von 0 wiesen 49 % bzw. 55 % der Patientinnen und Patienten auf. Bei fast 70 % der Patientinnen und Patienten war der Primärtumor rechtsseitig lokalisiert. Während 22 % bzw. 23 % der Patientinnen und Patienten einen Wildtyp hinsichtlich des BRAF, KRAS und NRAS-Mutationsstatus des Tumors aufwiesen, lagen bei 22 % bzw. 27 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm Mutationen in KRAS/NRAS vor. Ein BRAF V600E Mutation lag bei 22 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und 28 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm vor.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 6 zeigt die mittlere und mediane Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Patientinnen und Patienten der Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 für einzelne Endpunkte.

Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab	Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab		
CA209-8HW (Datenschnitt: 30.04.2025)	N = 202	N = 101
Behandlungsdauer ^b [Monate]		
Median [Min; Max]	22,7 [0,0; 35,9]	4,0 [0,1; 32,8]
Mittelwert (SD)	15,3 [k. A.]	5,7 [k. A.]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Q1; Q3]	41,6 [26,3; 53,9]	29,5 [10,5; 46,8]
Mittelwert (SD)	38,4 (18,9)	29,2 (20,0)
Morbidity	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab		
KEYNOTE 177 (Datenschnitt: 19.02.2021)	N = 153	N = 154
Behandlungsdauer ^d [Monate]		
Median [Q1; Q3]	11,1 [2,8; 23,8]	5,7 [2,7; 11,2]
Mittelwert (SD)	13,3 (10,3)	8,3 (8,0)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^e		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (UEs / schwere UEs ^f) (Datenschnitt: 19.02.2020)		
Median [Q1; Q3]	12,1 [k. A.]	6,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (SUEs) (Datenschnitt: 19.02.2020)		
Median [Q1; Q3]	14,1 [k. A.]	7,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Vergleich Studie	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab	Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie / Endpunkt		
<p>a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI b. Angaben basieren auf 200 bzw. 88 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms c. Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Patientenkontakt bzw. Tod d. Angaben basieren auf 153 bzw. 143 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms e. Der pU gibt für den Datenschnitt 19.02.2021 an, eine eigene Berechnung aus rekonstruierten patientenindividuellen Daten zum Gesamtüberleben vorzunehmen (mediane Beobachtungsdauer in Monaten: 38,8 vs. 33,5); wie diese Berechnungen durchgeführt wurden bleibt unklar. Für den Datenschnitt 19.02.2020 lagen die medianen Beobachtungsdauern bei 27,9 vs. 25,9 Monaten. f. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>5-FU: 5-Fluoruracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; pU: pharmazeutische Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

In der Studie CA209-8HW liegt die Behandlungsdauer im Interventionsarm im Median bei 22,7 Monaten, im Kontrollarm bei 4,0 Monaten. Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt bei 41,6 Monaten bzw. 29,5 Monaten. Für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen liegen keine Beobachtungsdauern vor. Für diese Endpunkte (mit Ausnahme des Gesundheitszustands) lässt sich die Beobachtungsdauer anhand der Angaben zur medianen Behandlungsdauer abschätzen, da diese geplant 100 Tagen nach der letzten Studienmedikation nachbeobachtet wurden (ca. 26 Monate vs. 7 Monate).

In der Studie KEYNOTE 177 liegt die mediane Behandlungsdauer im Pembrolizumab-Arm bei 11,1 Monaten und im Kontrollarm bei 5,7 Monaten. Für den Datenschnitt 19.02.2021 liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Zum Datenschnitt 19.02.2020 lag die mediane Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben bei 27,9 Monaten im Interventionsarm gegenüber 25,9 Monaten im Kontrollarm. Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Beobachtungsdauern vor. Zum Datenschnitt vom 19.02.2020 lag die mediane Beobachtungsdauer für UEs und schwere UEs im Pembrolizumab-Arm verglichen mit dem Kontrollarm bei 12,1 vs. 6,6 Monaten und für SUEs bei 14,1 vs. 7,3 Monaten.

Folgetherapien

Tabelle 7 zeigt, welche antineoplastischen Folgetherapien Patientinnen und Patienten in den Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 7: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie Wirkstoffklasse bzw. Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab	Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab		
CA209-8HW (Datenschnitt: 30.04.2025) ^{b, c}	N = 202	N = 101
Gesamt	57 (28,2)	70 (69,3)
Radiotherapie	3 (1,5)	0 (0)
chirurgischer Eingriff	7 (3,5)	6 (5,9)
systemische Therapie	50 (24,8)	68 (67,3)
Nivolumab + Ipilimumab ^d	0 (0)	46 (45,5)
weitere systemische Folgetherapie	50 (24,8)	22 (21,8)
CTLA4-Inhibitor	3 (1,5)	3 (3,0)
Ipilimumab	3 (1,5)	3 (3,0)
PD1- oder PDL1-Inhibitor	17 (8,4)	21 (20,8)
Pembrolizumab	11 (5,4)	15 (14,9)
Nivolumab	6 (3,0)	5 (5,0)
Tislelizumab	0 (0)	1 (1,0)
EGFR-Inhibitoren	10 (5,0)	2 (2,0)
Cetuximab	8 (4,0)	1 (1,0)
Panitumumab	2 (1,0)	1 (1,0)
MEK-, NRAS-, oder BRAF-Inhibitor	2 (1,0)	1 (1,0)
Encorafenib	2 (1,0)	1 (1,0)
andere systemische Krebstherapien	35 (17,3)	8 (7,9)
Fluorouracil	27 (13,4)	5 (5,0)
Irinotecan	18 (8,9)	5 (5,0)
Capecitabin	5 (2,5)	1 (1,0)
Irinotecan Hydrochlorid	1 (0,5)	1 (1,0)
Tipiracil Hydrochlorid + Trifluridin	2 (1,0)	0 (0)
antineoplastische Mittel	1 (0,5)	0 (0)
Pemetrexed	1 (0,5)	0 (0)
Raltitrexed	1 (0,5)	0 (0)
Tipiracil + Trifluridin	1 (0,5)	0 (0)
platinhaltige Verbindungen	23 (11,4)	3 (3,0)
Oxaliplatin	21 (10,4)	3 (3,0)
Carboplatin	1 (0,5)	0 (0)
Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin	1 (0,5)	0 (0)

Tabelle 7: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie Wirkstoffklasse bzw. Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab	Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab
VEGF/R-Inhibitor	18 (8,9)	5 (5,0)
Bevacizumab	18 (8,9)	5 (5,0)
Aflibercept	3 (1,5)	0 (0)
Weitere Wirkstoffe	25 (12,4)	5 (5,0)
Folinsäure	16 (7,9)	4 (4,0)
Calciumfolinat	5 (2,5)	0 (0)
Dihydroquercetin	1 (0,5)	0 (0)
Folinsäure	1 (0,5)	0 (0)
GAD20 209 FSP + MVA 209 FSP	1 (0,5)	0 (0)
Prüfpräparat	0 (0)	1 (1,0)
Moxifloxacin Hydrochlorid	1 (0,5)	0 (0)
Pembrolizumab vs. Chemotherapie^a ± Bevacizumab oder Cetuximab		
KEYNOTE 177 (Datenschnitt: 19.02.2021)	N = 153	N = 154
Gesamt ^e	k. A.	k. A.
Anti-PD-1/PD-L1-Therapie	14 (9,2)	93 (60,4)
Pembrolizumab gemäß Protokoll ^f	8 (5,2)	56 (36,4)
außerhalb des Protokolls ^g	6 (3,9)	37 (24,0)
andere Folgetherapie	38 (24,8)	28 (18,2)
Chemotherapie	35 (22,9)	20 (13,0)
VEGF-Inhibitor	22 (14,4)	13 (8,4)
EGFR-Inhibitor	9 (5,9)	5 (3,2)
Nukleosid-Analogon/Thymidin-Phosphorylase-Inhibitor	2 (1,3)	2 (1,3)
CTLA-4-Inhibitor	0 (0)	5 (3,2)
ICOS Agonist	1 (0,7)	1 (0,6)
LAG-3-Inhibitor	1 (0,7)	0 (0)
TIM3-Inhibitor	1 (0,7)	1 (0,6)
Impfstoff/virale Therapie	0 (0)	2 (1,3)
BRAF-Inhibitor	0 (0)	1 (0,6)
CD-40-Inhibitor	0 (0)	1 (0,6)

Tabelle 7: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich:
 Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie Wirkstoffklasse bzw. Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab	Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab
<p>a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI</p> <p>b. Gemäß Angabe im Studienbericht wurden bei Patientinnen und Patienten, die im Chemotherapiearm als Folgetherapie Nivolumab + Ipilimumab in der „Cross-over-Kohorte“ erhielten, weitere Folgetherapien ab Tag 1 der Nivolumab + Ipilimumab-Gabe nicht berücksichtigt.</p> <p>c. Gemäß Angaben des pU in der Stellungnahme wurden als Folgetherapien ausschließlich Therapien berücksichtigt, die nach Abbruch der Studienmedikation erfolgten. Dagegen sind im Studienbericht als Folgetherapie alle Therapien angegeben, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation gegeben wurden. Zwischen der Auswertung im Studienbericht und der hier dargestellten Auswertung aus der Stellungnahme des pU zeigen sich nur geringfügige Unterschiede. Es wurden die Angaben aus der Stellungnahme des pU dargestellt.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die im Chemotherapiearm als Folgetherapie Nivolumab + Ipilimumab in der „Cross-over-Kohorte“ erhielten</p> <p>e. Die Angaben im Fließtext der Publikation Diaz 2022 [14] (Interventions- vs. Kontrollarm: 52 (34 %) vs. 121 (79 %) sind nicht plausibel, da sie im Vergleichsarm höher liegen als die Angaben zu einem späteren Datenschnitt. Es liegen jedoch nachvollziehbare Angaben zum Datenschnitt 19.02.2020: 44 (28,8 %) vs. 100 (64,9 %) und 17.07.2023: 54 (35,2 %) vs. 105 (68,2 %) vor.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm, die eine 2. Behandlungsphase mit Pembrolizumab erhielten sowie Patientinnen und Patientinnen im Chemotherapiearm, die als Folgetherapie Pembrolizumab in der „Cross-over-Phase“ erhielten</p> <p>g. Angaben sind der Publikation Diaz 2022 [14] entnommen; es ist unklar, ob hierunter auch weitere Folgetherapien mit Pembrolizumab fallen, die nicht in der „Cross-over-Phase“ erfolgten</p> <p>5-FU: 5-Fluoruracil; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CD: Cluster of Differentiation; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; EPAR: European Public Assessment Report; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; ICOS: induzierbarer Kostimulator; LAG-3: Lymphocyte-activation gene 3; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIM: T-Zell Immunglobulin Mucin; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor</p>		

Eine Folgetherapie war in der Studie CA209-8HW für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen erlaubt. Insgesamt erhielten 50 (24,8 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 68 (67,3 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine systemische Folgetherapie. Anzumerken ist, dass gemäß Angabe im Studienbericht bei Patientinnen und Patienten, die im Chemotherapiearm als Folgetherapie Nivolumab + Ipilimumab in der „Cross-over-Kohorte“ erhielten, weitere Folgetherapien ab Tag 1 der Nivolumab + Ipilimumab-Gabe nicht berücksichtigt wurden.

Im Interventionsarm wurde am häufigsten eine Chemotherapie als Folgetherapie eingesetzt. Im Kontrollarm war die häufigste Folgetherapie die Gabe von Nivolumab + Ipilimumab (46 [45,5 %]) gefolgt von der Gabe von Pembrolizumab (15 [14,9 %]). Beide Therapien sind im vorliegenden Anwendungsgebiet neben der Erstlinie auch nach einer vorherigen

Fluoropyrimidin-basierten Kombinationstherapie zugelassen [20-22] und werden gemäß aktueller S3-Leitlinie nach einer Chemotherapie-Vorbehandlung empfohlen [23]. Das in der Studie angewendete Dosierungsschema für die Folgetherapie mit Nivolumab + Ipilimumab entspricht jedoch nicht der Fachinformation [20,21]. Gemäß der Fachinformation erfolgt die kombinierte Gabe von Nivolumab (3 mg/kg) + Ipilimumab (1 mg/kg) alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen gefolgt von einer Monotherapie mit Nivolumab (240 mg) alle 2 Wochen (ab Woche 13). In der Studie CA209-8HW erfolgte jedoch durchgehend eine Kombinationstherapie (bis Woche 12: Nivolumab [240 mg] alle 2 Wochen [6 Dosen] + Ipilimumab 1 mg/kg alle 6 Wochen [2 Dosen]; ab Woche 13: Nivolumab [480 mg] alle 4 Wochen + Ipilimumab [1 mg/kg] alle 6 Wochen). Davon unbenommen entsprechen die eingesetzten Folgetherapien weitgehend den Empfehlungen der S3-Leitlinie [23].

Eine Folgetherapie war in der Studie KEYNOTE 177 für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen erlaubt. Zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Datenschnitt vom 19.02.2021 eine Folgetherapie erhalten haben liegen keine plausiblen Daten vor. Die Angaben im Fließtext der Publikation Diaz 2022 [14] sind nicht plausibel, da sie im Vergleichsarm höher liegen als die Angaben zu einem späteren Datenschnitt. Es liegen jedoch nachvollziehbare Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Folgetherapie zum früheren Datenschnitt 19.02.2020 (44 [29 %] vs. 100 [65 %]) und zum späteren Datenschnitt 17.07.2023 (54 [35 %] vs. 105 [68 %]) vor.

Im Interventionsarm wurde als Folgetherapie am häufigsten eine Chemotherapie eingesetzt. Im Kontrollarm war die häufigste Folgetherapie eine Anti-Programmed-Cell-Death-1(PD-1)/Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Therapie. Dabei erhielten 56 (36,4 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm Pembrolizumab als Folgetherapie in der „Cross-over-Phase“. Darüber hinaus erhielten im Kontrollarm 37 (24,0 %) Patientinnen und Patienten eine Anti-PD-1/PD-L1-Therapie außerhalb des Protokolls. Dabei ist unklar, ob hierunter auch weitere Folgetherapien mit Pembrolizumab fallen, die nicht im Rahmen der „Cross-over-Phase“ nach Progression erfolgten, sondern bspw. in späteren Therapielinien oder aufgrund anderer Abbruchgründe als Progression eingesetzt wurden [14].

Pembrolizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet neben der Erstlinie auch nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie zugelassen [22]. Darüber hinaus wird gemäß der aktuellen S3-Leitlinie nach einer Vorbehandlung mit einer Chemotherapie Pembrolizumab oder die Kombination aus Nivolumab + Ipilimumab eingesetzt [23]. Es ist allerdings davon auszugehen, dass eine Folgetherapie mit Nivolumab und Ipilimumab im Kontrollarm maximal 5 Patientinnen und Patienten erhielten, da nur 5 Patientinnen und Patienten überhaupt einen Cytotoxic-T-lymphocyte-associated-Protein-4(CTLA-4)-Inhibitor im Kontrollarm erhielten. Insgesamt entsprechen die eingesetzten Folgetherapien weitgehend den Empfehlungen der S3-Leitlinie [23].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU legt in seiner Stellungnahme keine Informationen zu Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden Studien auf den deutschen Versorgungskontext vor. Im Dossier liegen lediglich Angaben zur Studie CA209-8HW vor.

2.2.3 Ähnlichkeit der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkompator ist die Ähnlichkeit. Nachfolgend wird die Ähnlichkeit der Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 bewertet.

Studiendesign

Beide eingeschlossenen Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 sind multizentrische, offene RCTs, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR mit gutem Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS ≤ 1 eingeschlossen wurden. Die vom pU herangezogenen Studienpopulationen (Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 177 und die Teilpopulation der Studie CA209-8HW) umfassen jeweils Patientinnen und Patienten in der Erstlinie.

Die Zeiträume der Studiendurchführung unterscheiden sich. Während die Studie KEYNOTE 177 Patientinnen und Patienten in den Jahren 2015 bis 2018 rekrutierte und im Jahr 2023 abgeschlossen wurde, wurden in der Studie CA209-8HW Patientinnen und Patienten in den Jahren 2019 bis 2023 rekrutiert. Die Studie CA209-8HW läuft derzeit noch mit aktuellstem in der Stellungnahme vorgelegten Datenschnitt vom 30.04.2025. Die Konsequenzen dieser Unterschiede werden in Abschnitt 2.2.4 erläutert.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in beiden Studien bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende beobachtet.

Die geplante Dauer der Nachbeobachtung für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen unterscheidet sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 4). Für den adjustierten indirekten Vergleich gleicht der pU für seine Studie die in die Auswertung eingehenden UEs an die im Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab für die Studie KEYNOTE 177 vorgenommene Auswertung (Datenschnitt 19.02.2020) [17] an. So wurden in der Studie KEYNOTE 177 alle UEs und schweren UEs im Zeitraum ab der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berücksichtigt. Bei den SUEs wurde der Zeitraum ab der ersten Dosis bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zugrunde gelegt. Für den indirekten Vergleich hat der pU daher für die Auswertung der UEs in Studie CA209-8HW dieselben Zeiträume im indirekten Vergleich berücksichtigt.

Auf eine Beschreibung der Unterschiede in der geplanten Beobachtung der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird verzichtet, da der pU für die Endpunkte dieser Kategorien keinen adjustierten indirekten Vergleich durchführt. Dies ist darin begründet, dass auf mindestens einer Kante des indirekten Vergleichs keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.2.5).

Patientenpopulation

Die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten wie Alter, Abstammung, ECOG-PS, Lokalisation des Tumors und der Metastasen sowie Mutationsstatus (BRAF, KRAS und NRAS) sind zwischen den Studien hinreichend vergleichbar (siehe Tabelle 5).

Bezüglich der Region der Studiendurchführung zeigen sich Unterschiede, die die Vergleichbarkeit der Studien für den indirekten Vergleich jedoch nicht infrage stellen.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Studienpopulationen besteht in der Testung des dMMR und MSI-H-Status. Dies wird im nachfolgenden Abschnitt näher erläutert.

Testung auf dMMR und MSI-H

Die Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 unterscheiden sich deutlich bezüglich des Vorgehens bei der Bestimmung des dMMR- und MSI-H-Status.

In der Studie CA209-8HW erfolgte gemäß Einschlusskriterien eine lokale Testung auf dMMR bzw. MSI-H mittels IHC, PCR oder NGS. Dabei standen eine Vielzahl von Tests zur Verfügung, die in Appendix 8 des Studienprotokolls benannt werden. Die Gewebeproben der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden anschließend an ein Zentrallabor geschickt, um den MSI-H/dMMR-Status zu bestätigen. Die Studienteilnahme war jedoch nicht an das Ergebnis der Testung im Zentrallabor geknüpft. Für die MSI-Testung im Zentrallabor wurde der Test Biocartis Idylla, für die MMR-Testung der Test Agilent MMR IHC Panel pharmDx (Dako Omnis) verwendet.

In der Studie KEYNOTE 177 erfolgte lediglich eine lokale Testung und keine zentrale Bestätigung des dMMR bzw. MSI-H. In den zur Verfügung stehenden Quellen liegen zudem keine Angaben zu den verwendeten Tests in der Studie KEYNOTE 177 vor.

In der Stellungnahme des pU ist beschrieben, dass sich die Betrachtung der präspezifizierten primären Endpunkte der Studie CA209-8HW ausschließlich auf die Patientenpopulation mit zentral bestätigter dMMR oder MSI-H bezieht. Der pU weist jedoch darauf hin, für die im indirekten Vergleich dargestellten Ergebnisse alle randomisierten/behandelten Patientinnen und Patienten unabhängig von der Bestätigung der dMMR oder MSI-H durch das Zentrallabor zu berücksichtigen. Analog zur Studie KEYNOTE 177 betrachtet der pU somit ebenfalls die Patientenpopulation mit ausschließlich lokaler Testung der dMMR bzw. MSI-H.

Durch diese Anpassung erreicht der pU zwar bezüglich der ausschließlichen Berücksichtigung der lokalen Testung der dMMR bzw. MSI-H zunächst eine Vergleichbarkeit beim Vorgehen für beide Patientenpopulationen. Allerdings zeigt sich u. a. aus den vorliegenden Analysen der Studie CA209-8HW, dass eine fehlende Bestätigung durch das Zentrallabor einen potenziellen Effektmodifikator für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt.

Inwieweit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit zentraler Bestätigung des Vorliegens der dMMR bzw. MSI-H zwischen den Studien vergleichbar ist, geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor. So ist für die Studie CA209-8HW zwar angegeben, dass bei 85 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. 83 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der lokal nachgewiesene dMMR/MSI-H-Status zentral bestätigt wurde (siehe Tabelle 5); entsprechende Angaben für die Studie KEYNOTE 177 liegen aufgrund der in der Studie fehlenden zentralen Bestätigung jedoch nicht vor. Es ist daher nicht auszuschließen, dass sich die vom pU betrachteten Patientenpopulationen in diesem Merkmal deutlich voneinander unterscheiden.

Die Konsequenz für den vorgelegten indirekten Vergleich wird im Anschluss an die Ähnlichkeitsprüfung in Abschnitt 2.2.4 beschrieben.

Folgetherapien

Die in Tabelle 7 dargestellten Angaben zu den in den Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 eingesetzten Folgetherapien entsprechen weitgehend den Empfehlungen der S3-Leitlinie zum Kolorektalkarzinom [23].

Ein wesentlicher Unterschied bedingt durch das Studiendesign und den Zeitraum der jeweiligen Studiendurchführung besteht darin, dass Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm der jeweiligen Studie entweder überwiegend Nivolumab + Ipilimumab (Studie CA209-8HW) oder überwiegend Pembrolizumab (Studie KEYNOTE 177) als Folgetherapie erhalten haben. Gemäß aktueller S3-Leitlinie kann nach Vorbehandlung mit einer Chemotherapie jedoch sowohl Pembrolizumab oder die Kombination aus Nivolumab + Ipilimumab eingesetzt werden [23], wobei keine Kriterien für den jeweiligen Einsatz der beiden Optionen genannt werden bzw. keine Option präferiert empfohlen wird.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten an allen Patientinnen und Patienten mit systemischer Folgetherapie, die Nivolumab + Ipilimumab oder Pembrolizumab erhalten haben, lag in der Studie CA209-8HW bei 90 %, und in der Studie KEYNOTE 177 bei mindestens 60 %. Dabei ist für die Studie KEYNOTE 177 zum einen zu berücksichtigen, dass unklar ist, ob die unter „außerhalb des Protokolls“ genannten Folgetherapien auch weitere Folgetherapien mit Pembrolizumab beinhalten (siehe Tabelle 7). Darüber hinaus ist der Anteil der Patientinnen und Patienten die Nivolumab + Ipilimumab erhalten haben unklar, es ist jedoch davon auszugehen, dass dies maximal 5 Patientinnen und Patienten betrifft, da nur 5

Patientinnen und Patienten überhaupt einen CTLA-4-Inhibitor im Kontrollarm erhielten. Insgesamt ist somit von einem wesentlichen Unterschied in den Folgetherapien zwischen den Brückenkompatorarmen auszugehen. Daher ist insgesamt festzuhalten, dass in beiden Studien im Chemotherapiearm zwar jeweils überwiegend in den Leitlinien empfohlene Immuntherapien zum Einsatz kamen. Allerdings unterscheiden sich die primär eingesetzten Wirkstoffe Nivolumab + Ipilimumab in der Studie CA209-8HW und Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 177. Die Bedeutung dieser Unterschiede ist unklar. Vergleichende Daten zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab ab der Zweitlinie liegen nicht vor.

Brückenkompator

Die Behandlung in den Brückenkompatorarmen der Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 war in beiden Studien mit Ausnahme der oben erwähnten Folgetherapien sehr ähnlich. In beiden Studien wurde eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von mFOLFOX6 oder FOLFIRI jeweils \pm Bevacizumab oder Cetuximab verabreicht. Auch die Verteilung der verabreichten Therapieregimes war zwischen den Studien annähernd gleich (siehe Tabelle 8). Ein Unterschied zwischen den Studien besteht in der Dosierung von Cetuximab, das in der Studie CA209-8HW in der Dosierung 500 mg alle 2 Wochen und in der Studie KEYNOTE 177 1-malig in einer Dosierung von 400 mg gefolgt von einer wöchentlichen Gabe von 250 mg verabreicht wurde. Dieser Unterschied stellt die Ähnlichkeit der Brückenkompatorarme jedoch nicht infrage, da ohnehin nur ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten in beiden Studien Cetuximab erhielt (jeweils 11 %, siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Therapieregimes im jeweiligen Chemotherapiearm der Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab

Wirkstoffe	Chemotherapie ^a ±	Chemotherapie ^a ±
	Bevacizumab oder Cetuximab	Bevacizumab oder Cetuximab
	CA209-8HW	KEYNOTE 177
	N ^b = 88	N ^b = 143
erhaltene Chemotherapie-Wirkstoffe, n (%)		
mFOLFOX6 ± Bevacizumab/Cetuximab	51 (58)	80 (56)
mFOLFOX6	9 (10)	11 (8)
mFOLFOX6 + Bevacizumab	37 (42)	64 (45)
mFOLFOX6 + Cetuximab	5 (6)	5 (3)
FOLFIRI ± Bevacizumab/Cetuximab	37 (42)	63 (44)
FOLFIRI	13 (15)	16 (11)
FOLFIRI + Bevacizumab	19 (22) ^c	36 (25)
FOLFIRI + Cetuximab	5 (6)	11 (8)
<p>a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI</p> <p>b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben</p> <p>c. inklusive 1 Patientin bzw. 1 Patient, die bzw. der nur die Kombination Fluorouracil + Irinotecan + Bevacizumab ohne Leucovorin erhielt.</p> <p>5-FU: 5-Fluoruracil; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Behandlungsdauern

Die medianen Behandlungsdauern der Kontrollarme der Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 unterscheiden sich (4,0 vs. 5,7 Monate) (siehe Tabelle 6). Der Unterschied wird jedoch nicht als so gravierend erachtet, dass dies die Ähnlichkeit des Brückenkomparsators infrage stellt.

Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien

Insgesamt sind die Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 bezüglich des Studiendesigns, der Patientencharakteristika sowie des Brückenkomparsators hinreichend vergleichbar. Unterschiede bestehen hinsichtlich der Dauer der Behandlung und der Folgetherapien im Chemotherapiearm der beiden Studien.

Allerdings bestehen bei der Testung des MSI-H bzw. dMMR-Status deutliche Unterschiede zwischen den Studien. Die Konsequenz für den vorliegenden indirekten Vergleich wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

2.2.4 Unterschiedliche Testung der MSI-H und dMMR in den Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177

Wie in Abschnitt 2.2.3 beschrieben, wurden in der Studie CA209-8HW Patientinnen und Patienten mit lokal bestätigter dMMR bzw. MSI-H eingeschlossen. Zusätzlich erfolgte nach Studieneinschluss eine zentrale Testung zur Bestätigung dieses Befunds. Dagegen wurde in der Studie KEYNOTE 177 ausschließlich eine lokale Testung – ohne zentrale Bestätigung – der dMMR bzw. MSI-H des Tumors durchgeführt.

Die besondere Bedeutung der zentralen Bestätigung der dMMR bzw. MSI-H zusätzlich zur lokalen Testung wurde von Klinikern in der Anhörung thematisiert [24]. Auch der pU diskutiert in seinem ersten Studienbericht im Diskussionsabschnitt Unterschiede in den Ergebnissen der Studie CA209-8HW und KEYNOTE 177 und führt diese auch auf die fehlende zentrale Bestätigung der dMMR/MSI-H zurück. Darüber hinaus wird die Notwendigkeit einer korrekten Bestimmung der dMMR/MSI-H für die Wirksamkeit von Nivolumab/Ipilimumab von einem der Studienautoren der Studie CA209-8HW betont [25].

Aus den Ergebnissen der Studie CA209-8HW wird deutlich, dass die Frage, ob eine dMMR/MSI-H zentral bestätigt wird oder nicht einen potenziellen Effektmodifikator für den vorliegenden Vergleich darstellt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Gesamtüberleben (Zeit bis zum Ereignis) in der Studie CA209-8HW nach Subgruppe zentrale Bestätigung der dMMR bzw. MSI-H

Studie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Studie CA209-8HW (Datenschnitt: 30.04.2025)					
Gesamtüberleben					
dMMR/MSI-H lokal nachgewiesen	202	n. e. 54 (26,7)	101	44,3 [26,3; n. e.] 50 (49,5)	0,44 [0,30; 0,65]; k. A.
zentral bestätigt	171	n. e. 32 (18,7)	84	57,5 [31,7; n. e.] 36 (42,9)	0,36 [0,22; 0,58]; k. A.
nicht zentral bestätigt	31 ^b	k. A. 22 (71,0) ^b	17 ^b	k. A. 14 (82,4) ^b	k. A.
a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI b. eigene Berechnungen 5-FU: 5-Fluorouracil; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Den Angaben in Tabelle 5 und Tabelle 9 ist für die Studie CA209-8HW zu entnehmen, dass im Interventionsarm für 171 von 202 (85 %) Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 84 von 101 (83 %) Patientinnen und Patienten der zuvor lokal nachgewiesene dMMR/MSI-H-Status zentral bestätigt wurde.

Für die Patientinnen und Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm zeigt sich, dass in der Patientengruppe mit zentral bestätigtem dMMR/MSI-H-Status des Tumors deutlich weniger Todesfälle auftreten als in der Patientengruppe ohne zentrale Bestätigung (19 % vs. 71 %). Dies trifft auch auf den Chemotherapiearm zu, wenngleich der Unterschied geringer ausfällt (43 % vs. 82 %).

Diese Unterschiede in den Ergebnissen je nach Vorliegen einer zentralen Bestätigung schlagen sich auch im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nieder. So zeigt sich für die

Patientengruppe mit zentral bestätigtem dMMR/MSI-H-Status des Tumors ein wesentlich größerer Unterschied im Anteil der Versterbenden zwischen dem Interventions- und Kontrollarm (19 % vs. 43 %) zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab als dies bei Patientinnen und Patienten ohne zentrale Bestätigung (71 % vs. 82 %) der Fall ist. Entsprechende Hazard Ratios (HR) mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) liegen nur für die Patientinnen und Patienten mit lokaler bzw. zentraler Bestätigung, nicht aber für Patientinnen und Patienten ohne zentrale Bestätigung vor. Insgesamt wird aber deutlich, dass auch ein vergleichsweise kleiner Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen die Mutation nicht bestätigt wurde, Einfluss auf das Gesamtergebnis zeigt.

Aufgrund des in der Studie KEYNOTE 177 ausschließlich lokal durchgeführten Nachweises ist unklar, inwiefern sich die Patientenpopulationen der Studie KEYNOTE 177 und CA209-8HW beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit zentraler Bestätigung der dMMR bzw. MSI-H ähneln. Zudem ist unklar, inwieweit sich in der Studie KEYNOTE 177 eine vergleichbar ausgeprägte potenzielle Effektmodifikation für das Merkmal der zentralen Testung der dMMR/MSI-H zeigt.

Es ist nicht per se davon auszugehen, dass in der Studie KEYNOTE 177 ein zur Studie CA209-8HW vergleichbarer Anteil der Patientinnen und Patienten vorliegt, die bei einer Testung durch ein Zentrallabor eine zentrale Bestätigung des dMMR/MSI-H-Status des Tumors erhalten hätten. So ist zu berücksichtigen, dass eine stetige Weiterentwicklung der Testverfahren erfolgt. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die in der später gestarteten Studie CA209-8HW bereits für den lokalen Nachweis des dMMR/MSI-H verwendeten Tests gegebenenfalls bessere Gütekriterien aufweisen als die verwendeten Tests in der Studie KEYNOTE 177. Gemäß Angaben in den Studienunterlagen beider Studien bestehen zwischen den Studien Unterschiede in den eingesetzten lokalen Testverfahren. So war beispielsweise in der Studie CA209-8HW zur Bestimmung der MSI-H auch eine Testung mittels NGS möglich und zur Bestimmung der MSI-H wurden mehr und andere loci im Genom getestet als mit den in der Studie KEYNOTE 177 eingesetzten Tests. Es ist daher nicht auszuschließen, dass in der Studie KEYNOTE 177 für einen im Vergleich zur Studie CA209-8HW größeren Anteil der Patientinnen und Patienten der lokale Nachweis der dMMR/MSI-H durch ein Zentrallabor nicht bestätigt wird.

In der mündlichen Anhörung weist der pU darauf hin, dass durch die Betrachtung der gesamten Patientenpopulation mit lokaler Testung ein für Nivolumab + Ipilimumab ungünstigerer Effekt in den indirekten Vergleich eingeflossen sei als es bei der Betrachtung der Patientenpopulation mit zentraler Bestätigung der Fall gewesen wäre. Dieses Argument greift nicht. Je nach Größe des Anteils ohne zentrale Bestätigung der dMMR bzw. MSI-H und Stärke der potenziellen Effektmodifikation in der Studie KEYNOTE 177 wird der Einfluss auf die Schätzung des Endpunkts Gesamtüberlebens im indirekten Vergleich entsprechend größer

oder kleiner ausfallen. Aufgrund dieser Unsicherheit lässt sich in der vorliegenden Konstellation nur ein hinreichend großer Effekt beim Gesamtüberleben interpretieren. Dieser liegt allerdings nicht vor.

So zeigen die Daten für das Gesamtüberleben aus dem adjustierten indirekten Vergleich (HR: 0,59; 95 %-KI: [0,36; 0,99]; $p = 0,046$) nur ein knapp statistisch signifikantes Ergebnis und sind daher weder hinreichend sicher zu interpretieren noch dazu geeignet Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.

2.2.5 Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich

Auf der Nutzenseite des adjustierten indirekten Vergleichs liegen keine geeigneten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind aufgrund fehlender Informationen für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

In beiden Studien wurden neben dem Endpunkt Gesamtüberleben patientenberichtete Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Cancer 30 [QLQ-C30], EORTC Quality of Life Questionnaire – Colorectal 29 [QLQ-CR29] und EQ-5D VAS). Allerdings weist der pU in seiner Stellungnahme darauf hin, dass die in der Studie KEYNOTE 177 erhobenen Daten zu den patientenberichteten Endpunkten gemäß der Nutzenbewertung des IQWiG zu Pembrolizumab (Nutzenbewertung A21-36 [16]) nicht interpretierbar sind. Dies liegt daran, dass die vorgesehenen Erhebungszeitpunkte im Pembrolizumab-Arm stets auf den Beginn eines neuen Zyklus fielen, während die Erhebungszeitpunkte im Chemotherapiearm teils in der Mitte des Zyklus lagen, so dass die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wurde. Der pU legt daher in seiner Stellungnahme keinen indirekten Vergleich für diese Endpunkte vor.

Für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegt auf mindestens einer Seite des indirekten Vergleichs ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund großer Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden und unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor (siehe Nutzenbewertung A21-36 [16]), sodass die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist.

Insgesamt ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich. Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und schwere UES bei

Patientinnen und Patienten mit lokal durchgeführtem Nachweis der dMMR/MSI-H werden ergänzend in Anhang C dargestellt.

2.2.6 Weitere Anmerkungen zum in der Stellungnahme vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich

Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Der pU legt in seiner Stellungnahme weder für seine Studie CA209-8HW noch für die Studie KEYNOTE 177 Ergebnisse zu immunvermittelten SUEs oder immunvermittelten schweren UEs vor. Immunvermittelte SUEs und schwere UEs stellen sowohl bei PD-L1-Inhibitoren als auch bei CTLA-4-Inhibitoren wesentliche patientenrelevante Endpunkte dar und wurden auch in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab oder Ipilimumab seitens des pU dargestellt (siehe bspw. [26-28]). Für eine adäquate Bewertung des Schadens wären entsprechende Auswertungen notwendig.

Endpunkt Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich vor. Aus Sicht des pU beziehen sich die Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen UEs in der Studie KEYNOTE 177 auf Therapieabbrüche aller Studienarzneimittel, während diese in der Studie CA209-8HW als solche UEs definiert waren, die den Abbruch mindestens eines Wirkstoffs der Studienmedikation bedingten. Für den indirekten Vergleich hat der pU daher für die Studie CA209-8HW vom Studienbericht abweichende Auswertungen zu Therapieabbrüchen aufgrund von UEs vorgenommen, die sich auf den Abbruch aller Wirkstoffe beziehen. Die vom pU im indirekten Vergleich betrachtete Operationalisierung ist nicht adäquat. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (beispielsweise 1 bzw. 2 Wirkstoffkomponenten im Pembrolizumab- bzw. Nivolumab + Ipilimumab-Arm und bis zu 4 Wirkstoffkomponenten in den Vergleichsarmen) nicht sinnvoll interpretierbar. Vielmehr wären für die Bewertung Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente erforderlich, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab aus der Dossierbewertung A25-80 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-80 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 10: 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
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. 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: 12.11.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-80>.
2. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2083: Nivolumab (Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1170/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 12.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1170/#dossier>.
4. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
5. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer; study CA2098HW; Interim Clinical Study Report (Datenschnitt: 12.10.2023) [unveröffentlicht]. 2024.
6. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer; study CA2098HW; Primary Clinical Study Report (Datenschnitt: 28.08.2024) [unveröffentlicht]. 2024.
7. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer; study CA2098HW; Addendum to the Primary Clinical Study Report (Datenschnitt: 30.04.2025) [unveröffentlicht]. 2025.
8. Bristol-Myers Squibb. A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) (CheckMate 8HW) [online]. 2025 [Zugriff: 04.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04008030>.

9. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer [online]. [Zugriff: 04.11.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000040-26.
10. Andre T, Elez E, Van Cutsem E et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2024; 391(21): 2014-2026. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402141>.
11. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177) [online]. 2024 [Zugriff: 04.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02563002>.
12. Merck Sharp & Dohme. A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177) [online]. [Zugriff: 04.11.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89.
13. Andre T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 2020; 383(23): 2207-2218. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699>.
14. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2022; 23(5): 659-670. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00197-8).
15. Andre T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. Ann Oncol 2025; 36(3): 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.11.012>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-36_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
17. 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>.

18. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 12.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Addendum zum Auftrag A21-36 [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-105_pembrolizumab_addendum-zum-auftrag-a21-36_v1-0.pdf.
20. Bristol Myers Squibb. YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2025 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 05.2025 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2025 [Zugriff: 28.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; Langversion 3.0; AWMF-Registernummer: 021-007OL [online]. 2025 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales Karzinom/Version 3/LL KRK Langversion 3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_3/LL_KRK_Langversion_3.0.pdf).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nivolumab (D-1189); mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 12.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1170/2025-10-27_Wortprotokoll_Nivolumab_D-1189.pdf.
25. DiEugenio J. Accurate Diagnosis of dMMR/MSI-H Status Is Key for Nivolumab/Ipilimumab Treatment in mCRC [online]. 2024 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: <https://www.onclive.com/view/accurate-diagnosis-of-dmmr-msi-h-status-is-key-for-nivolumab-ipilimumab-treatment-in-mcrc>.
26. Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab (YERVOY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/630/#dossier>.
27. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1000/#dossier>.
28. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1240/#dossier>.

Anhang A Teststrategie und Datenschnitte der Studie CA209-8HW

Die Studie CA209-8HW ist eine laufende, offene, 3-armige RCT zum Vergleich von Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab und einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Gemäß dem Studienprotokoll waren die nachfolgenden Vergleiche geplant:

- i) Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab über alle Therapielinien hinweg (also unabhängig von der Vortherapie für das metastasierte Stadium)
- ii) Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab in der Erstlinientherapie
- iii) Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe in der Erstlinientherapie

Für alle 3 Vergleiche war eine gemeinsame Testhierarchie vorgesehen. Die Auswertungszeitpunkte sowohl für die Interimsanalyse als auch die finale Analyse des primären Endpunkts PFS waren bei der primären Planung an die Ereignisanteile des Endpunkts geknüpft. Der pU ging gemäß Studienplanung davon aus, dass diese Ereignisanteile für das PFS annähernd zeitgleich für alle 3 Vergleiche erreicht werden. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens war ursprünglich für alle 3 Vergleiche 60 Monate nach der Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten für August 2024 geplant. Zusätzlich geht aus den Studienunterlagen hervor, dass sowohl bei der Interimsanalyse als auch bei der finalen Analyse des PFS eine Betrachtung des Gesamtüberlebens angedacht war (im Studienprotokoll als „Overall survival look“ bezeichnet).

Nachfolgend wird aufgelistet, welche Datenschnitte vorliegen und wann welche Änderungen in der Studienplanung hinsichtlich der Durchführung von Datenschnitten vorgenommen wurden.

- Protokolländerung (Amendment 9) – 01.06.2023: Der pU gibt an, dass angesichts der Heterogenität der Patientenpopulationen (Erstlinie und alle Therapielinien) und der unterschiedlichen Wirkungsweise der Studienmedikamente (Nivolumab + Ipilimumab, Nivolumab und Chemotherapie) die angestrebten Ereignisanteile der 2 primären PFS-Endpunkte für die beiden Vergleiche Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie in der Erstlinie und Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab über alle Therapielinien nicht zu identischen Zeitpunkten erreicht werden. Daher ändert der pU das Protokoll dahingehend, dass die Interimsanalysen für die primären Endpunkte (PFS) für die 2 Vergleiche zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt werden.
- 1. Datenschnitt vom 12.10.2023 (Interim-Studienbericht [5]): für den Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie (Erstlinie) wurden die erforderlichen PFS-Ereignisanteile erreicht. Die Interimsanalyse des PFS wurde wie geplant durchgeführt, und nach Betrachtung der PFS-Ergebnisse zur finalen Analyse des PFS erklärt. Für die

anderen Vergleiche (i und ii) wurden die erforderlichen PFS-Ereignisanteile zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht. Zu der in den Studienunterlagen vorgesehenen Betrachtung des Endpunkts Gesamtüberleben („Overall survival look“) finden sich für alle 3 Vergleiche keine Ergebnisse.

- Protokolländerung (Amendment 10) – 01.07.2024: Der pU ändert erneut seine Planung. Die geplante studienweite finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben, die 60 Monate nach Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten und somit zu August 2024 geplant war, wird gestrichen. Stattdessen legt der pU fest, dass zu diesem Zeitpunkt die Interimsanalyse für den primären Endpunkt (PFS) für den Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab über alle Therapielinien hinweg stattfinden soll. Er legt ebenfalls fest, dass in dem Fall, dass die PFS-Ergebnisse in dieser Interimsanalyse die vorgegebene statistische Signifikanz erreichen, die sekundären Endpunkte einschließlich des Gesamtüberlebens (Interimsanalyse) gemäß der Testhierarchie ebenfalls getestet werden dürfen. Weiterhin ändert der pU seine Planung für die finale PFS-Analyse. Diese soll nun etwa 2 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten (April 2025) durchgeführt werden. Der Zeitpunkt der finalen Analyse für das Gesamtüberleben soll 1 Jahr später erfolgen (April 2026). Das beschriebene Vorgehen begründet der pU damit, dass es sonst zu Abweichungen in der Testhierarchie führen würde.
- 2. Datenschnitt vom 28.08.2024 (primärer Studienbericht [6]): Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (alle Therapielinien); gemäß dem Amendment 10 des Studienprotokolls wurde die geplante Interimsanalyse für den Endpunkt PFS durchgeführt. Nach Betrachtung der Ergebnisse für das PFS wurde diese zur finalen PFS-Analyse erklärt. In diesem Fall wäre nun gemäß Amendment 10 auch die Testung der sekundären Endpunkte einschließlich des Gesamtüberlebens möglich gewesen. Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu diesem Datenschnitt wurden jedoch nicht berichtet.
- 3. Datenschnitt vom 30.04.2025 (Addendum zum primären Studienbericht [7]): Mit der Stellungnahme [2] legt der pU Ergebnisse dieser Interimsanalyse der Studie CA209-8HW vor, die nach seinen Angaben zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht zur Verfügung standen; Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (Erstlinie); die mit Amendment 10 geplante finale PFS-Analyse. Der pU berichtet Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Addendum zum Studienbericht für alle 3 Vergleiche ohne Durchführung einer Testung. Er bezeichnet diese Analysen als Interimsanalysen des Gesamtüberlebens.

Insgesamt bleibt zum einen unklar, aus welchem Grund eine Auswertung und Testung des Gesamtüberlebens nicht bereits zum Datenschnitt 28.08.2024 durchgeführt wurde. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Endpunkte PFS und objektive Ansprechrates den festgelegten

Schwellenwert erreicht, somit waren die Kriterien zur Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben bereits erfüllt. Zusätzlich sollte gemäß Studienprotokoll bei der PFS-Interimsanalyse, sowie der finalen PFS-Analyse eine Betrachtung des Gesamtüberlebens erfolgen („Overall survival look“). Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU entsprechend dem Datenschnitt 30.04.2025 nicht auch zu früheren Zeitpunkten (Datenschnitt 2024 und 2023) Betrachtungen des Gesamtüberlebens durchgeführt und berichtet hat.

Anhang B 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
Nivolumab, BMS-936558, BMS936558, MDX-1106, MDX1106, ONO-4538, ONO4538 [Contain any of these terms] AND colon [Contain all of these terms]
Nivolumab, BMS-936558, BMS936558, MDX-1106, MDX1106, ONO-4538, ONO4538 [Contain any of these terms] AND rectal [Contain all of these terms]
Nivolumab, BMS-936558, BMS936558, MDX-1106, MDX1106, ONO-4538, ONO4538 [Contain any of these terms] AND colorectal [Contain all of these terms]
Nivolumab, BMS-936558, BMS936558, MDX-1106, MDX1106, ONO-4538, ONO4538 [Contain any of these terms] AND CRC [Contain all of these terms]

Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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](pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475) AND AREA[Phase](PHASE2 OR PHASE3 OR PHASE4 OR NA)

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 (pembrolizumab* OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
pembrolizumab, MK-3475, MK3475, SCH-900475, SCH900475 [Contain any of these terms] AND colon [Contain all of these terms]
pembrolizumab, MK-3475, MK3475, SCH-900475, SCH900475 [Contain any of these terms] AND rectal [Contain all of these terms]
pembrolizumab, MK-3475, MK3475, SCH-900475, SCH900475 [Contain any of these terms] AND colorectal [Contain all of these terms]
pembrolizumab, MK-3475, MK3475, SCH-900475, SCH900475 [Contain any of these terms] AND CRC [Contain all of these terms]

Anhang C Ergänzende Darstellung: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und schwere UEs bei Patientinnen und Patienten mit lokal durchgeführtem Nachweis der dMMR/MSI-H

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab					
CA209-8HW (Datenschnitt: 30.04.2025)	202	n. e. 54 (26,7)	101	44,3 [26,3; n. b.] 50 (49,5)	0,44 [0,30; 0,65]; k. A. ^b
Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab					
KEYNOTE 177 (Datenschnitt: 19.02.2021)	153	n. e. [49,2; n. b.] 62 (40,5)	154	36,7 [27,6; n. b.] 78 (50,6)	0,74 [0,53; 1,03]; 0,036 ^c
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :					
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab					0,59 [0,36; 0,99]; 0,046
Nebenwirkungen					
SUEs ^e					
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab					
CA209-8HW (Datenschnitt: 30.04.2025)	200	22,3 [11,9; n. b.] 95 (47,5)	88	8,2 [3,2; 19,5] 45 (51,1)	0,66 [0,46; 0,95]; k. A. ^b
Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab					
KEYNOTE 177 (Datenschnitt: 19.02.2020 ^f)	153	24,6 [14,0; n. b.] ^g 62 (40,5)	143	8,0 [3,7; 20,6] ^g 75 (52,4)	0,61 [0,43; 0,85]; 0,004 ^c
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :					
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab					1,08 [0,66; 1,78]; 0,756

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab		Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
schwere UEs (CTCAE ≥ 3) ^e					
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab					
CA209-8HW (Datenschnitt: 30.04.2025)	200	12,5 [7,3; 18,9] 106 (53,0)	88	2,2 [1,4; 3,3] 59 (67,0)	0,41 [0,29; 0,57]; k. A. ^b
Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a ± Bevacizumab oder Cetuximab					
KEYNOTE 177 (Datenschnitt: 19.02.2020 ^f)	153	10,8 [6,3; 14,1] ^g 86 (56,2)	143	2,1 [1,5; 2,6] ^g 111 (77,6)	0,41 [0,31; 0,55]; < 0,001 ^c
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :					
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab					1,00 [0,64; 1,56]; > 0,999
a. mFOLFOX6 oder FOLFIRI					
b. Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Tumorlokalisation (links- vs. rechtsseitig)					
c. Cox-Proportional Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test (Gesamtüberleben), Wald-Test (Nebenwirkungen)					
d. indirekter Vergleich nach Bucher [4]					
e. Gesamtrate ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden, definiert als die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“					
f. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen Ereigniszeitanalysen nur für den Datenschnitt vom 19.02.2020 vor. Es ist davon auszugehen, dass sich die Schätzer zu den späteren Datenschnitten nur geringfügig ändern.					
g. Angaben aus der Nutzenbewertung A21-36 mit eigener Umrechnung von Wochen in Monate [16]					
5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mFOLFOX6: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (modifiziertes Schema); N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und schwere UEs

Studie CA209-8HW

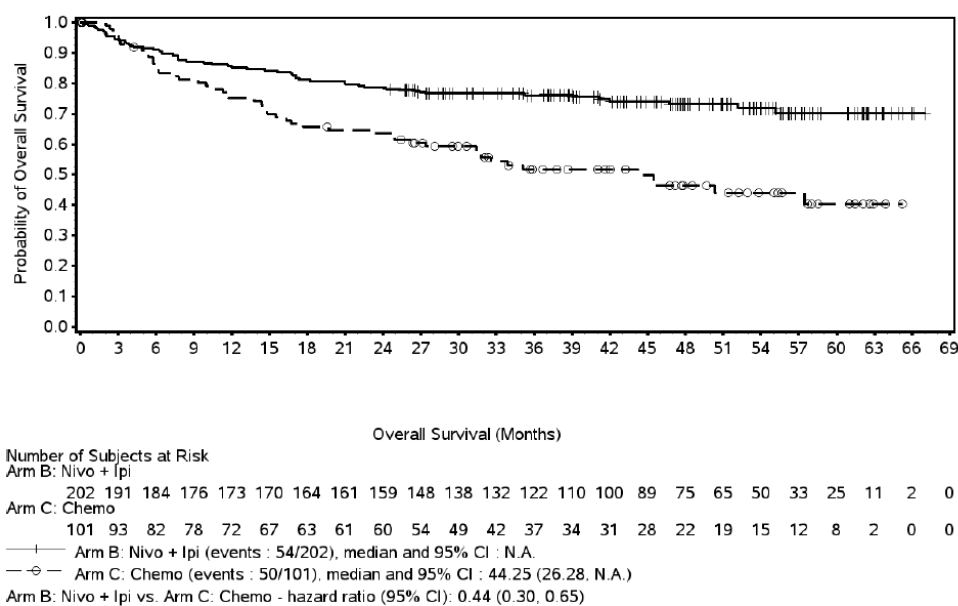


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie CA209-8HW (Datenschnitt: 30.04.2025)

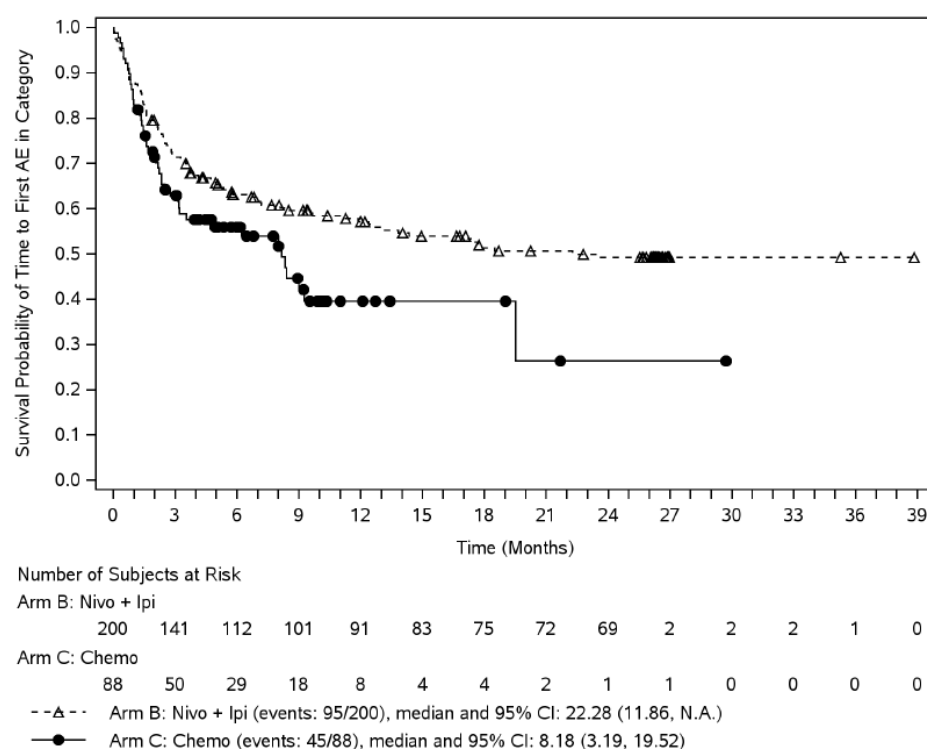


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse); Studie CA209-8HW (Datenschnitt: 30.04.2025)

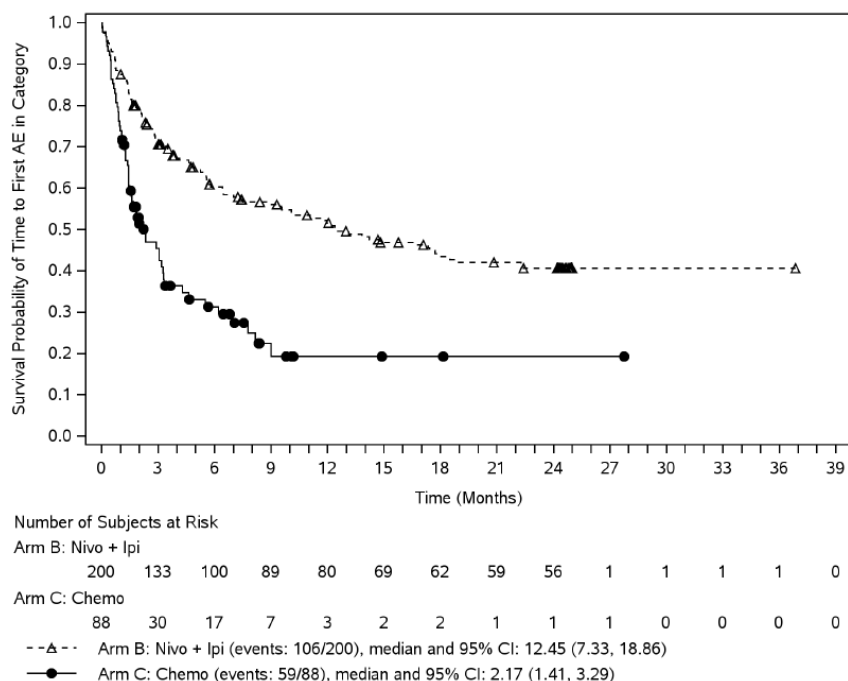


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse); Studie CA209-8HW (Datenschnitt: 30.04.2025)

Studie KEYNOTE 177

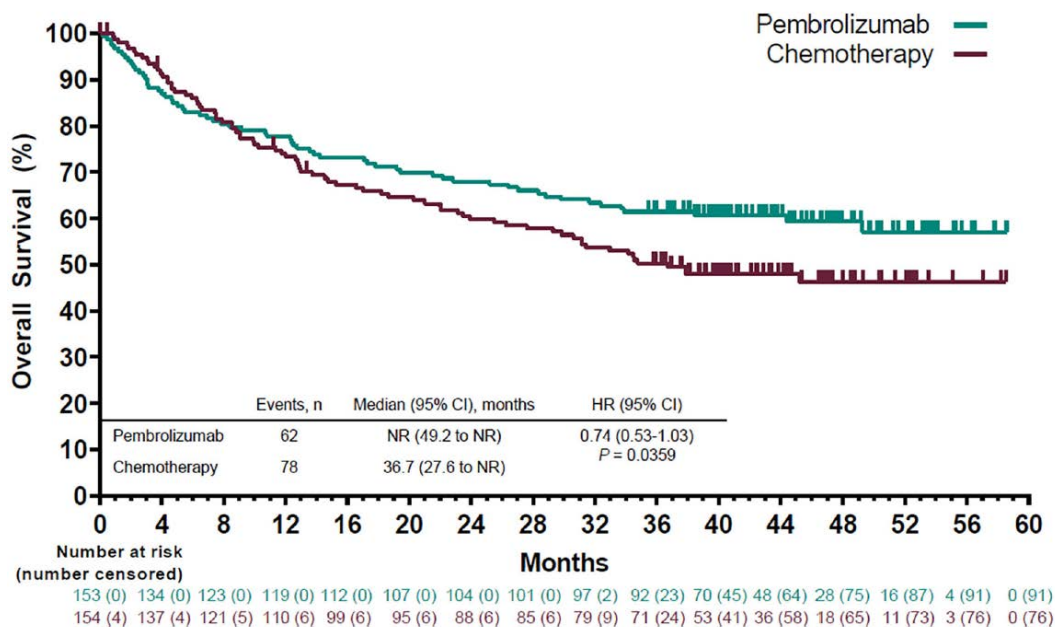


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie KEYNOTE 177 (Datenschnitt: 19.02.2021)

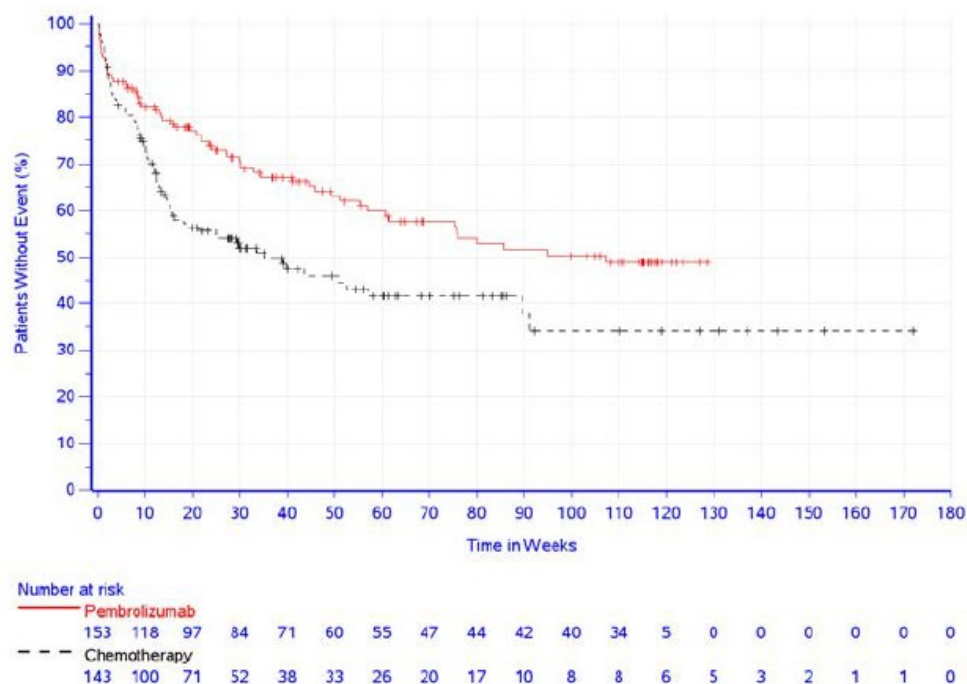


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse); Studie KEYNOTE 177 (Datenschnitt: 19.02.2020)

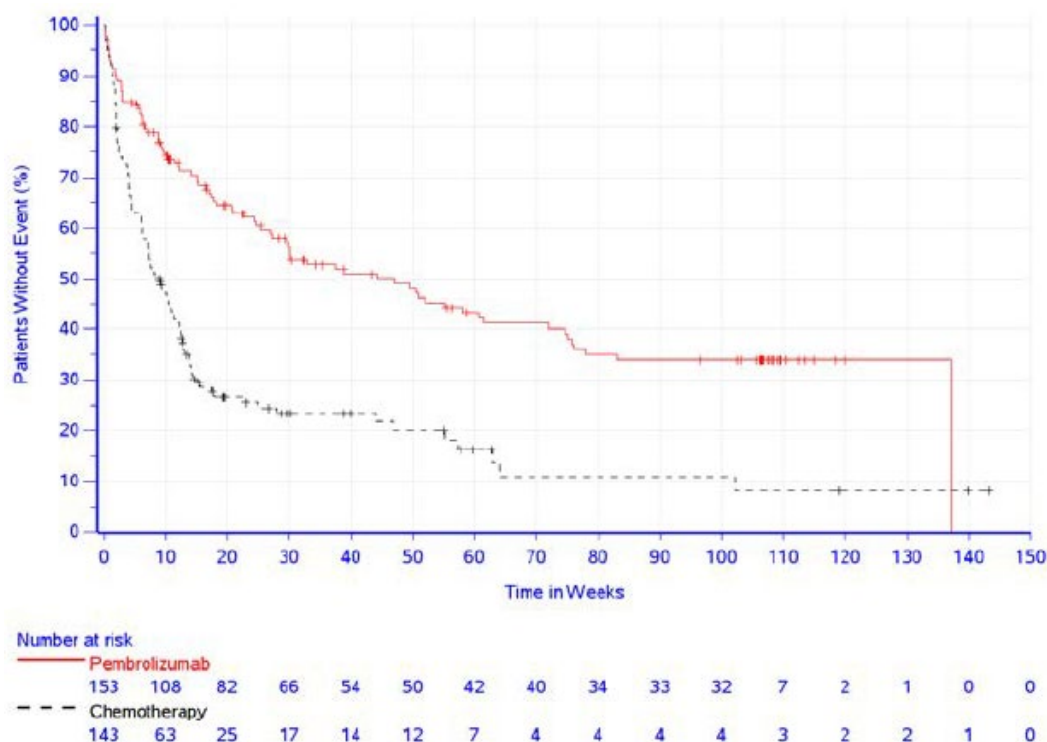


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse); Studie KEYNOTE 177 (Datenschnitt: 19.02.2020)