

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Nivolumab
**Neues Anwendungsgebiet: nicht resezierbares
oder fortgeschrittenes Leberzellkarzinom,
Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab**

Berlin, den 06. Oktober 2025

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht resezierbares oder fortgeschrittenes Leberzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2086,
hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Ipilimumab

Projekt: A25-79, Version 1.0, Stand: 11.09.2025

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8853/2025-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-1219.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2025-06-15-D-1219

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1197/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingereichte Daten	5
Ergebnisse	5
OS	5
Morbidität	5
Nebenwirkungen.....	5
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
Fazit	7
Literaturverzeichnis	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Nivolumab ist ein humaner Immunoglobulin-G4 (IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den „Programmed Death“-1 (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zell-Immunantwortreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums.

Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei Erwachsenen indiziert (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms		
1	mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	• Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder • Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab
2	mit Child-Pugh B	Best supportive Care ^c

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

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

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

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.

Eingereichte Daten

Es wurden Daten der zulassungsrelevanten, multinationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie der Phase III **CheckMate 9DW** (auch als CA209-9DW bezeichnet) (2) zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab (NI-Arm) mit einer Auswahl nach prüfärztlichem Ermessen aus den beiden Wirkstoffen Sorafenib und Lenvatinib (TK-Arm) eingereicht. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC mit einem Child-Pugh-Score von 5 oder 6 ohne vorangegangene systemische Therapie gegen das HCC. Bei etwa einem Drittel lag eine chronische Virusinfektion (Hepatitis B oder C) vor. Insgesamt wurden 668 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert den beiden Studienarmen zugeteilt. Das Gesamtüberleben („Overall Survival“, OS) war der primäre Endpunkt der Studie.

Ergebnisse

OS

Medianes Überleben in Monaten:

- NI-Arm 23,66 vs. TK-Arm 20,63 (Hazard Ratio [HR] 0,79; p = 0,0180)

Beim OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zugunsten des NI-Arms.

Die Überlebensrate nach 24 Monaten war im NI-Arm 49,4 % und im TK-Arm 39,2 %. Nach 36 Monaten war die Überlebensrate im NI-Arm 37,5 % und im TK-Arm 24,1 %.

Morbidität

„Patient Reported Outcomes“ (PRO) zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität („Health-Related Quality of Life“, HRQoL) wurden mittels der Instrumente FACT-Hep und EQ-5DVAS erhoben.

Bezüglich der Morbidität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den NI-Arm.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsraten waren vergleichbar, aber qualitativ unterschiedlich (mehr Juckreiz, Hautausschlag und Transaminasenerhöhung bei der Immuntherapie; mehr Durchfall, Appetitlosigkeit, Hand-Fuß-Syndrom und Hypertonus bei den Tyrosinkinase-Hemmern).

Da in der Studie CheckMate 9DW kein Komparator der ZVT zur Anwendung kam, erkennt das IQWiG aus diesem Grund keinen Zusatznutzen für die Kombination Nivolumab + Ipilimumab in dieser Indikation an. Die AkdÄ schließt sich dem an.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Therapie des HCC erfolgt stadienabhängig („Barcelona-Clinic-Liver-Cancer Classification“ (BCLC)): Im Frühstadium (BCLC 0/A) erfolgt eine chirurgische Resektion, lokale Ablation oder Lebertransplantation (nach den Milan-Kriterien); im Intermediärstadium (BCLC B) erfolgt häufig eine transarterielle Chemoembolisation; und im Spätstadium (BCLC C) sollte eine palliative Systemtherapie erwogen werden. In der Erstlinientherapie werden

hier Immunkombinationstherapien oder Tyrosinkinaseinhibitoren (ggf. mit Angiogenesehemmern) gegeben, sofern der Allgemeinzustand des Patienten/der Patientin das zulässt. Die Immuntherapie (Kombination PD-1- und CTLA-4 Inhibitoren) hat sich bei anderen Tumorentitäten (z. B. nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom, Melanom) teilweise als sehr wirksam erwiesen. Auch beim Sorafenib-refraktären HCC war die Immuntherapie noch wirksam.

Im Prinzip wird über das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die CheckMate-9DW-Studie vorgestellt (2). Die Immuntherapie war effizienter und schnitt bei den PRO besser ab.

In den Daten des Dossiers wird jedoch nicht mit der zuvor festgelegten ZVT verglichen. Insofern sieht das IQWiG korrekterweise, dass kein Zusatznutzen entsprechend der vorher festgelegten ZVT nachweisbar ist. Dem schließt sich die AkdÄ an.

Die Daten, welche Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab als ZVT (STRIDE-Schema) festlegten, entstammen der HIMALAYA-Studie (3). Hier lag das Überleben unter der Doppel-Immuntherapie nach drei Jahren um 30 % (Kaplan-Meier), in der vorliegenden Studie (CheckMate 9DW) um 40 %. Das ist kein direkter Vergleich, lässt aber auf eine ähnliche Wirksamkeit schließen.

Es wird schwierig werden, zu einer Studie zu gelangen, in der mit angemessener Fallzahl und Qualität beide Doppel-Immuntherapien verglichen werden. Daher sollte man in der klinischen Forschung den Fokus auf valide Response-Prädiktoren hinsichtlich der für das HCC effektiven vorhandenen Wirkstoffe legen:

- immunologische Biomarker (T-Zell-Pattern, Immunhistologie)
- genetische Faktoren (Tumor)
- Ätiologische Faktoren (z. B. Virus-assoziiertes vs. metabolisch assoziiertes HCC)
- Stadium der Leberdekomensation.

Weiterhin sollten für die verschiedenen Wirkstoffe und ihre Kombinationen Nebenwirkungen und Lebensqualität verglichen und abgewogen werden.

Bei der inzwischen sehr verzweigten und individualisierten Therapie des HCC (analog anderen Malignomen) wird man nicht umhinkommen auf Kriterien – außerhalb des direkten randomisierten Head-to-head-Vergleichs – zurückzugreifen, um den Patienten zeitgerecht eine passende individualisierte Therapie zukommen zu lassen. Auf die vorliegende Situation bezogen ist es z. B. völlig unklar, ob und wie weit der Wechsel von einer Immuntherapie-Kombination auf eine andere für die Patientin bzw. den Patienten noch einen Vorteil erbringt. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der CheckMate-9DW-Studie und anderen Zulassungsstudien beim HCC, z. B. IM BRAVE-150 (4) und HIMALAYA (3) und auch deren Subgruppen erlauben keine belastbaren Präferenzen.

Fazit

Für erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC ist für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation „Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: Mai; 2025.
2. Yau T, Galle PR, Decaens T, Sangro B, Qin S, Da Fonseca LG et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet 2025; 405(10492):1851–64. Verfügbar unter: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(25\)00403-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(25)00403-9.pdf).
3. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1(8):EVIDoa2100070. doi: 10.1056/EVIDoa2100070.
4. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382(20):1894–905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.