

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

6. Oktober 2025

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab  
(hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie)**

**veröffentlicht am 15. September 2025**

**Vorgangsnummer 2025-06-15-D-1219**

**IQWiG Bericht Nr. 2086**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported-Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des hepatzellulären Karzinoms. Nivolumab wird in Kombination mit Ipilimumab angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatzellulären Karzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Nivolumab / Ipilimumab**

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Child-Pugh A, keine Leberzirrhose	Atezolizumab / Bevacizumab Durvalumab / Tremelimumab	nicht belegt	-	nicht belegt	-
Child-Pugh B	Best Supportive Care	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem aktuellen Standard. Die Subgruppenbildung ist aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl in Subgruppe B (2,9% der Studienpopulation) nicht zielführend.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist CA209-9DW, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Nivolumab / Ipilimumab versus Lenvatinib oder Sorafenib.
- Nivolumab / Ipilimumab führte gegenüber Lenvatinib oder Sorafenib zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate und zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch den häufigeren Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Folgetherapie möglicherweise unterschätzt.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in beiden Armen etwa gleich hoch, liegt unter Nivolumab / Ipilimumab höher als beim Einsatz dieser Kombination bei anderen Indikationen. Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab / Ipilimumab entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.
- Unterschiede beim Patient-Reported-Outcome zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab zeigten sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie beim emotionalen und beim sozialen Wohlbefinden.

Die Optionen in der Erstlinie von Pat. mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatzellulärem Karzinom haben sich durch Nivolumab / Ipilimumab um eine dritte Kombinationstherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erweitert. Daten direkter Vergleiche gegenüber den anderen, zugelassenen Kombinationen liegen nicht vor.

## 2. Einleitung

Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2022 wurden 10.500 Neuerkrankungen erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs liegt zwischen

10 und 75 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]

Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankung ist neben dem Tumorstaging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Für die klinische Entscheidungsfindung beim HCC sollen die Tumorlast, die Leberfunktion und der Leistungsstatus berücksichtigt werden [3].

### 3. Stand des Wissens

Die systemische Therapie des HCC hat sich erstmals 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt [3, 4]. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie sind wenig wirksam. Sorafenib führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [5]. In den folgenden 10 Jahren wurden zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln als Monotherapie gegenüber Sorafenib oder in Kombination mit Sorafenib durchgeführt. Diese Phase-III-Studien waren durchgehend nicht erfolgreich [6]. Das änderte sich 2018. Mit Lenvatinib wurde ein weiterer Multikinase-Inhibitor zugelassen. Lenvatinib führte gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur leichten Verbesserung von Parametern des Patient-Reported Outcome bzw. der Lebensqualität [7].

Der nächste Standard-verändernde Wandel fand 2019 durch die IMBRAVE 150 Studie statt [8, 9]. Die Daten zeigten erstmals eine Überlegenheit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab gegenüber Sorafenib. Basierend auf diesen Daten wurde diese Immun-/Antiangiogenese-Kombination der neue Standard of care in der Erstlinie. Er wurde 2023 durch die Kombination der beiden Immuncheckpoint-Inhibitoren Durvalumab / Tremelimumab erweitert [9, 10]. Ein Vorteil gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab ist nicht belegt, allerdings ist das Nebenwirkungsspektrum unterschiedlich.

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-, Ipilimumab ein Anti-CTLA-4 Antikörper. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Nivolumab / Ipilimumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC**

Erstautor / Jahr	Patienten-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (OR <sup>4</sup> )	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
CA209-9DW [11]	Erstlinie	Lenvatinib oder Sorafenib	Nivolumab / Ipilimumab	668	13,2 vs 36,1 <sup>6</sup> 3,61 p < 0,0001	8,97 vs 9,33 0,83 <sup>7</sup> (0,69 – 0,98)	20,63 vs 23,66 0,79 p = 0,0180

<sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate, in % nach RECIST-Kriterien; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; <sup>4</sup> OR / HR – Odds Ratio, Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;** <sup>7</sup>**Hazard Ratio für für Neue Therapie;**

### 4. Dossier und Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab

#### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat Pembrolizumab als Atezolizumab / Bevacizumab oder Durvalumab / Tremelimumab als ZVT festgelegt. Das entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [3, 4].

#### **4. 2. Studien**

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist CA209-9DW, eine internationale, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie zum Vergleich von Nivolumab / Ipilimumab versus Sorafenib oder Lenvatinib. Aufgenommen in die Studie wurden Pat. mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh-Score 5 oder 6 aufgenommen, ohne systemische Vortherapie. Die Therapie im Kontrollarm verteilte sich folgendermaßen:

- |                   |       |
|-------------------|-------|
| - Lenvatinib      | 82,6% |
| - Sorafenib       | 15,0% |
| - Nicht behandelt | 2,4%  |

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Mortalität**

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem HCC. Sie war primärer Endpunkt von CA209-9DW. Die Gesamtüberlebenszeit wurde signifikant verlängert (HR 0,79; Median +3,03 Monate). In der Kaplan-Meyer-Analyse zeigt sich in den ersten 12 Monaten eine leichte Überlegenheit der Therapie mit Sorafenib oder Lenvatinib, danach divergieren die Überlebenskurven zunehmend zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben**

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war einer der sekundären Endpunkte von CA209-9DW. In den publizierten Daten lag der Median mittels Blinded Independent Central Review im Nivolumab/Ipilimumab-Arm bei 9,1 Monaten versus 9,2 Monaten unter Lenvatinib / Monaten. Der Median war zum Datenschnitt noch nicht erreicht.

###### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EQ-5D-VAS, FACT-Hep und FACT-G erhoben. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab (HR 0,67;  $p = 0,0033$ ). Unterschiede zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab zeigten sich auch in der generischen Skala FACT-G und in den Subskalen Emotionales Wohlbefinden und Funktionelles Wohlbefinden.

##### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurden bei 76,5% der Pat. im Nivolumab / Ipilimumab-Arm und bei 74,2% im Kontrollarm berichtet. Eine Übersicht behandlungsbedingte Nebenwirkungen ("treatment-related AEs") findet sich in der aktuellen Publikation, siehe Tabelle 3.

**Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [11]**

	<b>Nivolumab plus ipilimumab group (n=332)</b>		<b>Lenvatinib or sorafenib group (n=325)</b>	
Treatment-related adverse events <sup>§</sup>				
Pruritus	88 (27%)	5 (2%)	10 (3%)	0
Rash	58 (17%)	6 (2%)	26 (8%)	3 (<1%)
ALT increased	47 (14%)	16 (5%)	16 (5%)	3 (<1%)
AST increased	45 (14%)	20 (6%)	25 (8%)	2 (<1%)
Diarrhoea	43 (13%)	4 (1%)	104 (32%)	10 (3%)
Hypothyroidism	40 (12%)	0	79 (24%)	0
Asthenia	33 (10%)	1 (<1%)	46 (14%)	5 (2%)
Hyperthyroidism	32 (10%)	2 (<1%)	5 (2%)	0
Decreased appetite	22 (7%)	1 (<1%)	65 (20%)	5 (2%)
Lipase increased	20 (6%)	17 (5%)	14 (4%)	4 (1%)
Fatigue	27 (8%)	0	44 (14%)	6 (2%)
Nausea	19 (6%)	0	29 (9%)	2 (<1%)
Blood bilirubin increased	13 (4%)	1 (<1%)	18 (6%)	5 (2%)
Weight decreased	7 (2%)	0	32 (10%)	5 (2%)
Colitis	6 (2%)	8 (2%)	0	0
PPE syndrome	6 (2%)	0	88 (27%)	11 (3%)
Hypertension	5 (2%)	0	96 (30%)	38 (12%)
Platelet count decreased	4 (1%)	0	17 (5%)	5 (2%)
Hypertransaminasaemia	2 (<1%)	4 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Neutropenia	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (1%)	5 (2%)
Immune-mediated hepatitis	1 (<1%)	7 (2%)	0	0
Autoimmune hepatitis	1 (<1%)	5 (2%)	0	0
Thrombocytopenia	1 (<1%)	1 (<1%)	24 (7%)	4 (1%)
Dysphonia	1 (<1%)	0	48 (15%)	0
Hepatic failure	0	4 (1%)	0	1 (<1%)
Proteinuria	0	0	48 (15%)	17 (5%)

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag unter Nivolumab / Ipilimumab bei 33,7%, im Kontrollarm bei 23,1%.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht fokussiert auf den fehlenden Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von medizinischen Experten und von Pat. erstellt.

## 5. Kombination

Nivolumab / Ipilimumab wird nicht in Kombination mit anderen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln eingesetzt.

## 6. Diskussion

Die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit fortgeschrittenem HCC sind beeindruckend und nachhaltig. Sie haben zur Empfehlung als Erstlinientherapie geführt []. Die neue Zulassung von Nivolumab / Ipilimumab ist die dritte Kombinationstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor. Die Kombination Durvalumab / Tremelimumab war in der frühen Nutzenbewertung gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab getestet worden. Hier stellte der G-BA keinen Zusatznutzen fest. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zur Einordnung von Nivolumab / Ipilimumab zu diskutieren:

### Gesamtüberleben

In der Zulassungsstudie CA209-9DW war die Kombination Nivolumab / Ipilimumab der Therapie mit einem der beiden TKI Lenvatinib oder Sorafenib signifikant überlegen. Von besonderer Bedeutung ist die Nachhaltigkeit des Effektes: Nach 36 Monaten lag die berechnete Überlebensrate unter Nivolumab / Ipilimumab bei 37,5%, bei Lenvatinib oder Sorafenib bei 24,1%.

In der deskriptiven Darstellung der Folgetherapie zeigt sich ein Ungleichgewicht dahingehend, dass signifikant mehr Pat. im Kontrollarm einen Immuncheckpoint-Inhibitor allein oder in Kombination erhielten.

### Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen etwa gleich hoch. Sie liegt unter Nivolumab / Ipilimumab allerdings in Bezug auf die behandlungsbedingten Nebenwirkungen deutlich höher als in der Zulassungsstudie zum kolorektalen Karzinom (im parallelen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung). Dies ist möglicherweise auf den Komorbiditäten der Erkrankten zurückzuführen.

### Child-Pugh B

Der G-BA hat für diese Pat. eine Subgruppe gebildet. Das ist medizinisch sinnvoll, methodisch aber in diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht. Insgesamt waren nur 2,9% der Pat. von CA209-9DW im Stadium Child-Pugh B. Hier ist eine separate Auswertung nicht zielführend, siehe auch unsere Kommentare zu frühen Nutzenbewertungen in dieser Indikationen.

Die Therapie in der Erstlinienbehandlung von Pat. mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatzellulärem Karzinom hat sich durch Nivolumab / Ipilimumab um eine dritte Kombinationstherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erweitert. Daten direkter Vergleiche gegenüber den anderen, zugelassenen Kombinationen liegen nicht vor.

## 7. Literatur

1. [RKI – Krebs in Deutschland – 2019/2020](#)
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)

3. AWMF S3 Leitlinie H Diagnostik und Therapie des hepatzellulären Karzinoms, August 2023. [AWMF Leitlinienregister](#)
4. Hepatozelluläres Karzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2025. [Kolonkarzinom — Onkopedia](#) [Hepatozelluläres Karzinom \(HCC\) — Onkopedia](#)
5. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857)
6. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 391:1163-1173, 2018. [DOI:10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
7. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 382:1894-1905, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745)
8. Cheng AL, Qin S, Ikeda M et al.: Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 76:862-873, 2022. DOI: [10.1016/j.jhep.2021.11.030](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030)
9. Abou-Alfa G, Lau G, Kudo M et al.: Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid 2022; 1 (8), published June 6, 2022. DOI: [10.1056/EVIDoa2100070](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070)
10. Sangro B, Chan SL, Kelley RK et al.: Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Oncol Feb 19, 2024. DOI: [10.1016/j.annonc.2024.02.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.005)
11. Yau T, Galle PR, Decaens T et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 405:1851-1864, 2025. DOI: [10.1016/S0140-6736\(25\)00403-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00403-9)

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Michael Bitzer (Medizinische Universitätsklinik; Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Geriatrie, Universitätsklinikum Tübingen), Prof. Dr. Gunnar Folprecht (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Dresden), Prof. Dr. Dominik Modest (Charité Comprehensive Cancer Center, Berlin), Prof. Dr. Sebastian Stintzing (Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Onkologie und Hämatologie) und Prof. Dr. Arndt Vogel (University of Toronto, Division of Gastroenterology and Hepatology, Toronto General Hospital Medical Oncology, Princess Margaret Cancer Centre Schwartz Reisman Liver Research Centre) erarbeitet.*