

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 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 (kolorektales Karzinom, Erstlinie, MSI-H / dMMR)**

**veröffentlicht am 15. September 2025**

**Vorgangsnummer 2025-06-15-D-1189**

**IQWiG Bericht Nr. 2083**

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. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. 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 Kolorektalkarzinoms. Nivolumab wird in Kombination mit Ipilimumab angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR). 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
keine	Pembrolizumab	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegten ZVT entspricht dem aktuellen Standard.
- Basis der Nutzenbewertung ist CheckMATE 8HW, eine internationale, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Nivolumab und Nivolumab / Ipilimumab versus Chemotherapie in der Therapie von Pat. mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Nachweis einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR). Bei der aktuellen Bewertung wurden nur Pat. in der Erstlinientherapie berücksichtigt.
- Nivolumab / Ipilimumab führte als Erstlinientherapie gegenüber Chemotherapie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit einer Hazard Ratio von 0,32. Das progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten betrug 71% vs 24%, nach 24 Monaten 63% vs 15%.
- Der positive Effekt war in allen Subgruppen nachweisbar unabhängig vom BRAF, KRAS und NRAS-Mutationsstatus.
- Die Daten zur Überlebenszeit sind noch unreif. In der Auswertung des Dossiers zeigt sich eine etwa doppelt so hohe Todesfallrate im Chemotherapie- versus dem Nivolumab / Ipilimumab-Arm. Zu berücksichtigen ist, dass 67,5% der Pat. im Chemotherapie-Arm im Verlauf eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitortherapien erhielten.
- Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab / Ipilimumab entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.
- Unterschiede beim Patient-Reported-Outcome zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab sind vor allem durch Unterschiede im Nebenwirkungsprofil gegenüber Chemotherapie bedingt.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab auf der Basis von CheckMATE 8HW den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind jetzt der Standard in der Erstlinientherapie von Pat. mit MSI-H/dMMR, nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom. Daten zum direkten Vergleich von Nivolumab / Ipilimumab versus Pembrolizumab liegen nicht vor. Der Vergleich zwischen Nivolumab/Ipilimumab versus Nivolumab in der CheckMATE 8HW suggeriert einen klaren Nutzen der zusätzlichen CTLA4-Blockade.

Die Studie unterstreicht die Bedeutung einer qualitätsgesicherten Bestimmung einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).

## **2. Einleitung**

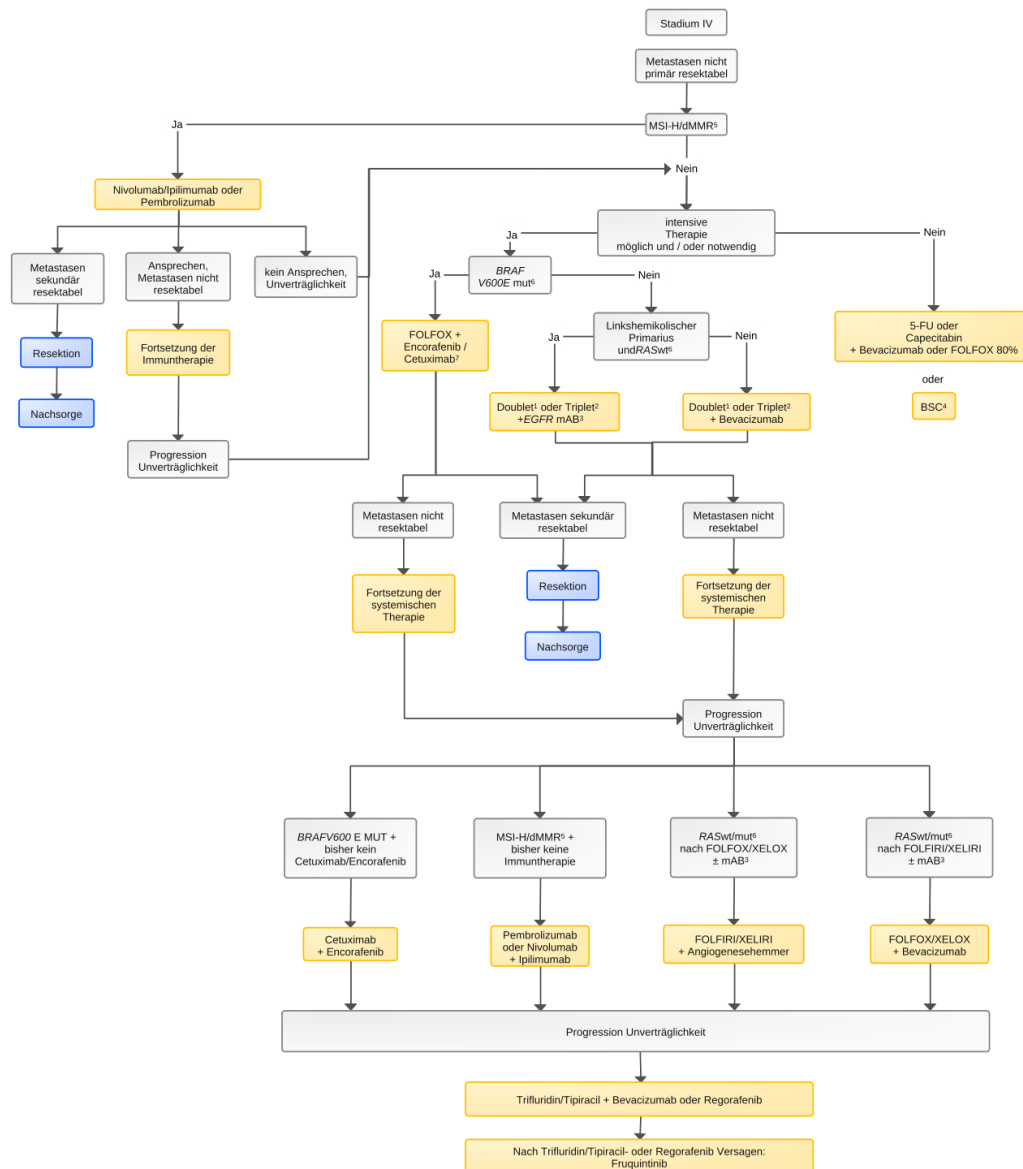
Das kolorektale Karzinom ist biologisch heterogen. Der „klassische“ Weg der Adenom-Karzinom-Sequenz ist molekularbiologisch mit primären Mutationen im APC-Gen und chromosomaler Instabilität assoziiert. Ein anderer Entstehungsweg geht über die sogenannten serratierten Adenome mit epigenetischen Promotor-(CpG)-Methylierungen und hoher Mikrosatelliten-Instabilität, daneben gibt es Mischformen. Innerhalb dieser Gruppen gibt es eine breite biologische Vielfalt, auch abhängig von der anatomischen Lokalisation innerhalb des Dickdarms.

Die Prognose von Pat. mit Kolorektalkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien [1-3].

## **3. Stand des Wissens**

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 35-45% der Pat. Fernmetastasen auf. Die Rückfallrate ist am höchsten in den ersten beiden Jahren nach Erstdiagnose, nach mehr als 5 Jahren sind Rückfälle selten. Bei einer Subgruppe von Pat. ist auch in dieser Situation eine Heilung möglich. Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in der Abbildung dargestellt [2].

## Therapiestruktur im Stadium IV bei primär nicht resektablen Metastasen



### Legende:

<sup>1</sup> Doublet – Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan

<sup>2</sup> Triplet – Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan

<sup>3</sup> mAb – monoklonaler Antikörper

<sup>4</sup> BSC – Best Supportive Care

<sup>5</sup> MSI-H/dMMR – microsatellite instability-high/deficient DNA mismatch repair

<sup>6</sup> mut – mutiert; wt – Wildtyp (unmutiert)

<sup>7</sup> bislang noch keine EU-Zulassung (Stand: 23.7.2025)

Kolorektale Karzinome, in deren Tumorgewebe eine Mikrosatelliteninstabilität nachgewiesen wurde, sind hochsensitiv gegenüber Immuncheckpoint-Inhibitoren [4-7]. Die erste Zulassung beim metastasierten MSI-H/dMMR kolorektalen Karzinom erfolgte für Pembrolizumab auf der Basis der KEYNOTE-177-Studie [7]. Weitere aktuelle Empfehlungen betreffen Dostarlimab in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms [4] und Atezolizumab in der adjuvanten Situation im Stadium III [5].

Die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab wurde in der 3-armigen CheckMATE 8HW-Studie [8] mit einer Nivolumab-Monotherapie und einem chemotherapiebasierten Standard-of-Care verglichen. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Therapie mit Nivolumab / Ipilimumab beim metastasierten MSI-I/dMMR kolorektalen Karzinom**

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	Todesfälle <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
CheckMATE 8HW [8, 9], Dossier	Metastasiertes, MSI-H/dMMR kolorektales Karzinom	Chemo- therapie	Nivolumab + Ipilimumab	303 (2:1)	nicht vorgelegt	6,21 vs n.e. 0,32 <sup>7</sup> p < 0,0001	42,0 vs 22,0

<sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> Todesfälle – Anzahl; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;

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

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat Pembrolizumab als ZVT festgelegt. Das entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [1-3].

##### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist CA209-8HW, eine internationale, randomisierte, dreiarmlige kontrollierte Phase III-Studie. Aufgenommen wurden Pat. mit metastasiertem oder rezidiertem, nicht resezierbarem MSI/dMMR Kolorektalkarzinom. In die Studie wurden Pat. ohne und mit systemischer Vortherapie aufgenommen. Die Studie war dreiarmlig:

Arm 1 Nivolumab Monotherapie

Arm 2 Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Arm 3 Chemotherapie (mFOLFOX6, mFOLFOX6 + Bevacizumab, mFOLFOX6 + Cetuximab, FOLFIRI, FOLFIRI + Bevacizumab, FOLFIRI + Cetuximab)

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [8,9]. Grundlage der aktuellen Bewertung ist der Vergleich zwischen Arm 2 und 3 in der Erstlinientherapie [9].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiertem/refraktären Kolorektalkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der weiteren, patientenrelevanten Endpunkte der Zulassungsstudie. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurden, gemäß der präspezifizierten hierarchischen Teststrategie im Rahmen der bislang vorliegenden Interimsanalysen noch keine Auswertungen des Gesamtüberlebens vorgenommen. Als bestverfügbare Evidenz werden die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsarm dargestellt.

###### 4. 3. 2. Morbidität

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

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von CA209-8HW. Sie wurde signifikant verlängert (HR 0,32), der Median im Nivolumab-/Ipilimumab-Arm war zum Datenschnitt noch nicht erreicht. Das progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten betrug 71% vs. 24% und nach 24 Monaten 63% vs. 15%. Wurden nur die 86% der Studienteilnehmer mit zentral bestätigtem MSI/dMMR berücksichtigt, betrug das progressionsfreie Überleben 79% vs. 21% nach 12 Monaten und 72% vs. 14% nach 24 Monaten. Erwähnenswert ist, dass die Überlegenheit im Nivolumab-/Ipilimumab-Arm für alle Subgruppen nachgewiesen werden konnte. Hier besteht ein Unterschied zur Checkpoint-177 Studie, in der für Pembrolizumab kein Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden konnte [7].

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

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und EQ-5D VAS erhoben. Während sich im EQ-5D VAS keine konsistenten Unterschiede zeigten, ergaben sich im EORTC QLQ-C30 numerische Unterschiede zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab bei

- Fatigue
- Übelkeit und Erbrechen
- Appetitminderung
- Obstipation

und im EORTC QLQ-CR29 bei

- Bauchschmerzen
- Haarverlust
- Geschmacksstörung

#### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurden bei 23% der Pat. im Nivolumab / Ipilimumab-Arm und bei 48% im Chemotherapie-Arm berichtet. Eine Übersicht findet sich in der aktuellen Publikation, siehe Tabelle 3. Dabei ist zu beachten, dass sich die Auswertung auf Pat. beschränkt, die mindestens eine Therapiedosis erhalten haben.

#### ***Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [9]***

**Table 3. Treatment-Related Adverse Events in All Treated Patients.\***

Event	Nivolumab plus Ipilimumab (N = 200)		Chemotherapy (N = 88)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
Any treatment-related adverse event	160 (80)	46 (23)	83 (94)	42 (48)
Treatment-related serious adverse event	38 (19)	32 (16)	17 (19)	14 (16)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation of any drug in the regimen	33 (16)	23 (12)	28 (32)	9 (10)
Treatment-related death†	2 (1)		0	
Treatment-related adverse event reported in ≥10% of patients in either group				
Pruritus	45 (22)	0	4 (5)	0
Diarrhea	42 (21)	2 (1)	45 (51)	4 (5)
Hypothyroidism	32 (16)	2 (1)	0	0
Asthenia	28 (14)	2 (1)	31 (35)	5 (6)
Fatigue	26 (13)	1 (<1)	12 (14)	0
Rash	21 (10)	2 (1)	7 (8)	1 (1)
Alanine aminotransferase increased	20 (10)	3 (2)	3 (3)	0
Adrenal insufficiency	20 (10)	6 (3)	0	0
Nausea	10 (5)	0	41 (47)	2 (2)
Decreased appetite	10 (5)	1 (<1)	20 (23)	1 (1)
Anemia	5 (2)	0	14 (16)	3 (3)
Vomiting	4 (2)	0	18 (20)	1 (1)
Neutropenia	3 (2)	0	19 (22)	9 (10)
Alopecia	3 (2)	0	10 (11)	0
Stomatitis	1 (<1)	0	11 (12)	0
Neutrophil count decreased	1 (<1)	1 (<1)	14 (16)	6 (7)
Peripheral neuropathy	0	0	12 (14)	1 (1)

\* Data are shown for the patients who received at least one dose of the assigned treatment. All events between the first dose of treatment and 30 days after the last dose of treatment were reported. With respect to the patients who crossed over from the chemotherapy group to nivolumab plus ipilimumab (the crossover group), data collected on or after the date that the patient received the first dose of nivolumab plus ipilimumab were excluded, except for the number of deaths.

† Treatment-related adverse events leading to death were reported regardless of time frame. Treatment-related deaths in the group that received nivolumab plus ipilimumab were from myocarditis and pneumonitis (one patient each). In the chemotherapy group, one death (from acute myocarditis) occurred after the patient crossed over from chemotherapy to nivolumab plus ipilimumab and was not related to chemotherapy.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag unter Nivolumab / Ipilimumab bei 20,0%, im Chemotherapie-Arm bei 39,8%.

#### 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. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10].

ESMO-MCBS v1.1      Nivolumab / Ipilimumab:      4

## 6. Kombination

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

## 7. Diskussion

Die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit MSI-H/dMMR Kolorektalkarzinom sind spektakulär, sowohl bei Erstdiagnose mit der Option des Verzichtes auf eine invasive Lokaltherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom [4], in der adjuvanten als auch in der metastasierten Situation. Ein neuer Standard beim metastasierten, nicht resektablen MSI-H/dMMR Kolorektalkarzinom wurde durch die KEYNOTE 177-Studie gesetzt. Jetzt wurde die Kombination von Nivolumab / Ipilimumab in dieser Indikation zugelassen.

Im Kontext dieser Nutzenbewertung zu diskutieren sind:

### Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primäres Studienziel von CA209-8HW. Hier zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab mit einer Hazard Ratio von 0,32.

### Gesamtüberlebenszeit

Ziel der Therapie in dieser Behandlungsphase ist die Verlängerung der Überlebenszeit mit Verbesserung oder zumindest Erhalt der Lebensqualität. Das kann durch Nivolumab / Ipilimumab vermutlich erreicht werden. Allerdings sind die Daten noch unreif, so dass die Unterlagen im Dossier nur deskriptiv sind. Sie zeigen eine etwa doppelt so hohe Todesfallrate im Chemotherapie- versus dem Nivolumab / Ipilimumab-Arm.

Zu berücksichtigen ist hier insbesondere, dass ein Crossover in der Studie vorgesehen war. Das hat dazu geführt, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts 44,6% der Pat. im Chemotherapie-Arm Nivolumab / Ipilimumab als Folgetherapie erhalten hatten. Darüber hinaus erhielten 22,9% der Pat. im Chemotherapie-Arm anderen Formen von Immuncheckpoint-Inhibitortherapien, gegenüber 4,0% im Nivolumab / Ipilimumab-Arm.

### Nebenwirkungen / Lebensqualität

Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren.



Bei der Analyse des Patient-Reported-Outcome zeigen sich Unterschiede zugunsten der Immuntherapie. Die Details deuten daraufhin, dass diese sich vor allem auf belastende Nebenwirkungen der Chemotherapie und nicht auf Kolorektalkarzinom-assoziierte Symptome beziehen.

Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist Standard in der Erstlinientherapie von Pat. mit MSI-H/dMMR, metastasiertem oder nicht resektablem Kolorektalkarzinom. Daten zum direkten Vergleich von Nivolumab / Ipilimumab versus Pembrolizumab liegen nicht vor. Die Checkmate 8HW Studie bietet einen klarer Anhalt für die Annahme, dass die Kombination aus CTLA4- und PD-1 Blockade eine bessere Wirksamkeit hat, als eine Monotherapie.

## 8. Literatur

1. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom, September 2025, [AWMF Leitlinienregister](#)
2. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2025. [Kolonkarzinom — Onkopedia](#)
3. Rektumkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August 2025. [Rektumkarzinom — Onkopedia](#)
4. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. N Engl J Med 386:2363-2376, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2201445](#)
5. Sinicrope FA, Ou FS, Arnold D et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC). J Clin Oncol 2025;43(17\_suppl): abstr. LBA1. [DOI:10.1200/JCO.2025.43.17\\_suppl.LBA1](#)
6. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB et al. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer. N Engl J Med 390:1949-1958, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2400634](#)
7. André T, Shiu KK, Kim TW et al; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med 383:2207-2218, 2020. [DOI:10.1056/NEJMoa2017699](#)
8. André T, Elez E, Lenz HJ et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 405:383-395, 2025. [DOI:10.1016/S0140-6736\(24\)02848-4](#)
9. André T, Elez E, van Cutsem E et al. Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 391:2014-2026, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2402141](#)
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Gunnar Folprecht (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Dresden), Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz (Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim), Prof. Dr. Dominik Modest (Charité Comprehensive Cancer Center, Berlin) und PD Dr. Christian Pox (Medizinische Klinik, St. Joseph-Stift Bremen) erarbeitet.*