

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin + Gemcitabin oder^b ▪ Cisplatin + Methotrexat
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung ^c	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.
 c. Nach Angaben des G-BA sind davon Patientinnen und Patienten umfasst, welche generell nicht für eine Chemotherapie mit Cisplatin in Frage kommen (z. B. wegen schlechtem Allgemeinzustand oder schlechter Nierenfunktion) oder aber bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben und aus diesem Grund nicht für eine erneute Cisplatin-Therapie in Frage kommen. Gemäß G-BA liegt somit eine heterogene Patientenpopulation vor.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist

Der pU stellt die Fragestellungen in seinem Dossier in umgekehrter Reihenfolge dar. In der vorliegenden Dossierbewertung werden die Fragestellungen in der Reihenfolge des G-BA bearbeitet (siehe Tabelle 2).

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für beide Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CA209-274 herangezogen. Die Studie CA209-274 ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Ursprung in der Blase oder im oberen Harntrakt (Nierenbecken oder Harnleiter) mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC. Voraussetzung für den Einschluss war eine R0-Resektion \leq 120 Tage vor der Randomisierung. Bei Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie erhalten haben, musste folgender Tumor-Lymphknoten-Metastasen(TNM)-Status vorliegen: ypT2-pT4a oder ypN+; bei Patientinnen und Patienten, die keine neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie erhalten haben und die nicht für eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie geeignet waren oder diese ablehnten, musste folgender Status vorliegen: pT3-pT4a oder pN+. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten mit den beschriebenen TNM-Status ein hohes Rezidivrisiko vorliegt. Sofern eine Cisplatin-Chemotherapie (trotz medizinischer Eignung) abgelehnt wurde, musste dies sorgfältig dokumentiert werden. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt

einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie keine neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie erhalten haben und ungeeignet für eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie waren (ECOG-PS von 2 galt als Kriterium für eine Nichteignung). Zudem war ein krankheitsfreier Status vorausgesetzt, der durch eine vollständige körperliche Untersuchung und bildgebende Untersuchungen innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung dokumentiert werden musste.

In die Studie CA209-274 wurden insgesamt 709 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Nivolumab (N = 353) oder Placebo (N = 356) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem pathologischen Lymphknotenstatus (N+ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten), PD-L1 Tumorexpression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$, unbestimmt) und der Verwendung von Cisplatin als neoadjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligung, jedoch maximal für 1 Jahr. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-274 ist das krankheitsfreie Überleben (DFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Relevante Teilpopulation

Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet ist für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der Studie CA209-274 relevant. Der pU legt in Modul 4 R des Dossiers Auswertungen für diese Teilpopulation vor (140 Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm und 142 Patientinnen und Patienten im Placeboarm). Darüber hinaus sind von der Fragestellung 2 des G-BA nur solche Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist. Dazu bestehen Unsicherheiten, die im nachfolgenden Textabschnitt beschrieben werden.

Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist

Der pU erläutert in seinem Dossier, dass in der adjuvanten Behandlung des MIUC eine cisplatinhaltige Chemotherapie grundsätzlich indiziert sei, es sei denn, zuvor wurde bereits eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt oder der Allgemeinzustand der Patientin bzw. des Patienten und die vorliegenden Komorbiditäten erlaubten eine solche nicht. In die Studie CA209-274 und damit auch in die relevante Teilpopulation wurden jedoch explizit auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie

ablehnten, obwohl sie aus medizinischer Sicht dafür geeignet wären. Aus den Angaben des pU zur vorherigen Therapie der Patientinnen und Patienten gehen die Gründe hervor, weshalb Patientinnen und Patienten keine vorherige cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten haben. Für die meisten der Patientinnen und Patienten (insgesamt 36 % im Nivolumab-Arm vs. 32 % im Placeboarm) war dabei eine fehlende Bereitschaft (unwillig) der Grund, dass keine cisplatinhaltige Chemotherapie durchgeführt wurde. Zwar sollte diese Ablehnung gemäß Studienprotokoll sorgfältig dokumentiert werden, weitere Angaben zu dieser Patientenpopulation liegen im Dossier des Herstellers jedoch nicht vor. Auch der G-BA benennt diese Patientengruppe nicht explizit. Insgesamt bleibt unklar, ob der relativ hohe Anteil an Patientinnen und Patienten in der Studie CA209-274, die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ablehnen, die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet.

Die nationalen Leitlinien empfehlen bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom entweder eine neoadjuvante oder adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie, da für diese Therapien in einer Metaanalyse ein Überlebensvorteil festgestellt wurde. Das Therapiekonzept soll dabei vor Behandlungsbeginn multidisziplinär festgelegt werden. Diese Empfehlungen finden sich im Studienprotokoll der Studie CA209-274 so jedoch nicht wieder. Auch die Informationen in der Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie geben nicht vollständig die Informationen und Empfehlungen aus den Leitlinien wieder, denn insbesondere der Überlebensvorteil einer adjuvanten Chemotherapie wird nicht klar benannt. Gegebenenfalls waren die Patientinnen und Patienten daher nicht vollständig über die Vor- und Nachteile der ihnen zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen informiert.

Insgesamt bleibt daher zum einen unklar, ob der relativ hohe Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie CA209-274 (ca. 1 Drittel), die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ablehnen, die Versorgungsrealität abbildet. Zum anderen bleibt unklar, ob sich zumindest ein Teil dieser Patientinnen und Patienten in der Versorgungsrealität nach Aufklärung über alle relevanten Aspekte aus den Leitlinien gegebenenfalls doch für eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie entschieden hätte – und diese Patientinnen und Patienten somit nicht zur Fragestellung 2, sondern zur Fragestellung 1 gehören (Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist).

Die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der Studie CA209-274 werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Unsicherheit, ob nicht doch ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten für eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie geeignet gewesen wäre, wird bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie CA209-274 berücksichtigt.

Vorliegende Daten und Datenschnitte

Für die Studie CA209-274 liegen für die unterschiedlichen Endpunktkategorien bzw. Endpunkte jeweils Auswertungen zu verschiedenen Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt vom August 2020 ist die gemäß Studienprotokoll geplante 1. Interimsanalyse des Endpunkts

DFS. Durch Erreichen der vordefinierten Signifikanzschwelle konnte diese Interimsanalyse nach Angaben des pU nachfolgend als finale DFS-Analyse betrachtet werden. Für den 1. Datenschnitt legt der pU im Dossier Daten zu allen Endpunkten außer für das Gesamtüberleben vor. Für den 2. Datenschnitt vom Februar 2021 geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht eindeutig hervor, aus welchem Anlass dieser Datenschnitt durchgeführt wurde. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden aktualisierte Daten für DFS-Endpunkte zu diesem Datenschnitt vorgelegt. Der pU gibt an, dass Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustandes sowie der Lebensqualität und Verträglichkeit im Februar 2021 nicht aktualisiert wurden, da zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (August 2020) bereits nur noch wenige Patientinnen und Patienten (mit Tumorzell-PD-L1 ≥ 1 %) unter Behandlung gewesen seien (8 im Nivolumab-Arm vs. 5 im Placeboarm) und der zeitliche Abstand zwischen den beiden Datenschnitten sehr gering sei (ca. 6 Monate). Für den 2. Datenschnitt legt der pU im Dossier nur Daten für das DFS und die Rezidivrate vor. Daten zum Gesamtüberleben fehlen auch für den 2. Datenschnitt.

Zum Gesamtüberleben liegen im Dossier des Herstellers somit keine Daten vor. Das Fehlen dieser Daten ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht und vom pU nicht ausreichend begründet. Das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten ist in der vorliegenden onkologischen Indikation von besonderer Bedeutung. Die fehlenden Daten zum Gesamtüberleben stellen eine Unsicherheit dar, die bei der Aussagesicherheit berücksichtigt wird.

Wie oben beim 2. Datenschnitt beschrieben und abweichend von der Vorgabe in der Dossievorlage, legt der pU für den 2. Datenschnitt keine Auswertungen für patientenrelevante Endpunkte außer der Rezidivrate und dem DFS vor. Dies hat der pU nicht ausreichend begründet. Die Daten des 1. Datenschnitts werden für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen aus folgenden Gründen dennoch als ausreichend erachtet: Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Datenschnitten ist mit ca. 6 Monaten relativ gering. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren nur noch wenige Patientinnen und Patienten unter Behandlung (8 vs. 5 Patientinnen und Patienten) und schätzungsweise maximal 18 % der Patientinnen und Patienten waren für die verkürzt beobachteten Endpunkte (Behandlungsende plus ca. 100 Tage) zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen noch unter Beobachtung. Für diese Endpunktkategorien wird demnach nicht davon ausgegangen, dass zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt noch Daten in relevantem Umfang hinzukommen. Der Endpunkt Gesundheitszustand sollte hingegen so lange wie das Gesamtüberleben beobachtet werden. Für diesen Endpunkt können demnach zum 2. Datenschnitt noch für alle Patientinnen und Patienten, die noch in der Studie sind, Daten in relevantem Umfang hinzukommen.

Das Fehlen der beschriebenen Daten zum aktuellen 2. Datenschnitt ist nicht sachgerecht. Unabhängig davon sind die vorgelegten Auswertungen für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund der vom pU vorgelegten Operationalisierung zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ bei deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen sowie Unklarheiten

bei den Rücklaufquoten nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Für das DFS und die Rezidivrate werden aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die Daten vom 2. Datenschnitt herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie CA209-274 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet.

Die in der Studie CA209-274 durchgeführten Untersuchungen bilden die Leitlinienempfehlungen nicht vollständig ab. Insbesondere wird nicht auf die Sonographie eingegangen, die zur Erkennung von funktionellen Störungen des gesamten Harntrakts eingesetzt wird. Außerdem wurde eine Urinzytologie nicht standardmäßig, sondern nur, wenn klinisch indiziert durchgeführt. Trotz der Abweichung von den Leitlinienempfehlungen wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie CA209-274 insgesamt engmaschig und gezielt zur Erfassung des Gesundheitszustandes sowie von Rezidiven untersucht, sodass das Untersuchungsregime insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen wird.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-274 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Rezidive wird als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30]), Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine verwertbaren Daten vor. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (Gesamtrate und spezifische UEs) sowie immunvermittelte SUEs / schwere UEs wird als hoch bewertet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die gegebenenfalls doch für eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet gewesen wären, und der fehlenden Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben, reduziert. Auf Basis der Studie CA209-274 können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Laut pU war die Signifikanzschwelle zum Zeitpunkt der 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben (2. Datenschnitt, Februar 2021) noch nicht überschritten. Aus dem Studienbericht und dem European Public Assessment Report geht hervor, dass die Daten nicht entblindet worden seien und daher keine Auswertungen vorlägen. Dies ist in der vorliegenden onkologischen Fragestellung nicht sachgerecht. Zudem ist die Aussage des pU zur nicht erfolgten Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht vollständig nachvollziehbar, da – zumindest für den 1. Datenschnitt (August 2020) – aus den Auswertungen zu Nebenwirkungen im Studienbericht Angaben zur Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten entblindet pro Behandlungsarm vorliegen. Hier ist jedoch unklar, ob in diese Auswertung alle in der Studie aufgetretenen Todesfälle eingegangen sind, da die Dauer der Nachbeobachtung laut Fußnote nur 30 Tage betrug. Zusätzlich geht der Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv) auch als Ereignis in die Auswertungen des krankheitsfreien Überlebens ein, sodass auch hierfür die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsarm bekannt sein musste. Die sich aus den fehlenden Daten zum Gesamtüberleben ergebenden Unsicherheiten werden bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das DFS) zeigt sich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Symptomatik

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Asthenie (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Lipase erhöht (schwere UEs)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Asthenie (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) sowie Lipase erhöht (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist es vor dem Hintergrund des placebokontrollierten Studiendesigns allerdings fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive und negative Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigt sich zudem für 2 spezifische UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von geringem Ausmaß. Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist es vor dem Hintergrund des placebokontrollierten Studiendesigns allerdings fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Demgegenüber zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte für die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von geringem bis erheblichem Ausmaß. Für nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigen sich Anhaltspunkte für einen beträchtlich höheren Schaden. Die beobachteten Effekte für die Nebenwirkungen beziehen sich jedoch ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende zuzüglich 100 Tage.

Es liegen zum Gesamtüberleben keine Daten und für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor. Für den aktuellen 2. Datenschnitt vom Februar 2021 liegen ausschließlich Daten zum Endpunkt Rezidive vor. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die fehlenden bzw. nicht verwertbaren Daten den positiven Effekt beim Endpunkt Rezidive vollständig infrage stellen. Die oben beschriebenen negativen Effekte führen zusammen mit den fehlenden verwertbaren Daten für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab.

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin + Gemcitabin oder ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin + Methotrexat 	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung ^c	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^d

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.
 c. Nach Angaben des G-BA sind davon Patientinnen und Patienten umfasst, welche generell nicht für eine Chemotherapie mit Cisplatin in Frage kommen (z. B. wegen schlechtem Allgemeinzustand oder schlechter Nierenfunktion) oder aber bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben und aus diesem Grund nicht für eine erneute Cisplatin-Therapie in Frage kommen. Gemäß G-BA liegt somit eine heterogene Patientenpopulation vor.
 d. In die Studie CA209-274 wurden mehrheitlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Nur 2,5 % der Patientinnen und Patienten aus der relevanten Teilpopulation der Studie wiesen einen ECOG-PS von 2 auf. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.