

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2022 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 20.10.2022 eine Befristung des Beschlusses für Erwachsene, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung mit Cisplatin erhalten haben, bis zum 15.12.2025 aus. Die Befristung erfolgte, da weitere für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, aus der Studie CA209-274 zu erwarten waren.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC, muscle invasive urothelial carcinoma) mit Tumorzell-Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression ≥ 1 % bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung mit Cisplatin erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung mit Cisplatin erhalten haben, zur adjuvanten Behandlung ^b	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Nach Angaben des G-BA sind davon Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine Chemotherapie mit Cisplatin generell nicht infrage kommt (z. B. wegen schlechtem Allgemeinzustand oder schlechter Nierenfunktion) oder die bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben und für die aus diesem Grund eine erneute Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt. Gemäß G-BA liegt somit eine heterogene Patientenpopulation vor. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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

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.

Studienpool und Studiendesign

Studie CA209-274

Für die Nutzenbewertung wird in Übereinstimmung mit dem pU 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 ≤ 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. 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 für sie eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie ungeeignet war (ECOG-PS von 2 galt als Kriterium für eine Nichteignung). Für den Studieneinschluss war außerdem die Bestimmung der PD-L1-Expression des Tumorgewebes notwendig.

In die Studie CA209-274 wurden insgesamt 709 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig 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. Im Vergleichsarm erfolgte eine der Intervention entsprechende Verabreichung eines Placebos.

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 Dossierbewertung 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 Placebo-Arm). Darüber hinaus sind von der vorliegenden Fragestellung 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 infrage kommt

In Modul 4 R gibt der pU die Kriterien an, die gemäß Studienprotokoll der Studie CA209-274 eine fehlende Eignung einer adjuvanten Cisplatin-Behandlung begründen. Diese sind Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min, Hörverlust in der Audiometrie ($\geq$ Grad 2 Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4), periphere Neuropathie ($\geq$ Grad 2 CTCAE Version 4), ECOG-PS von 2 oder Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III oder IV. Für etwa 22 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war aus einem dieser Gründe eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet. Hinzu kommen etwa 42 % Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet war, da sie vorher bereits eine neoadjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten hatten. Dies ist gemäß der aktuell gültigen Version 3.0 der S3-Leitlinie sachgerecht.

In die Studie CA209-274 und auch in die relevante Teilpopulation sind jedoch explizit auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden, die eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie ablehnten, obwohl diese aus medizinischer Sicht für sie geeignet wäre. Die fehlende Bereitschaft (Ablehnung durch die Patientin / den Patienten) war nach dem Erhalt einer vorherigen neoadjuvanten cisplatinhaltigen Chemotherapie der häufigste Grund (insgesamt 36 % im Nivolumab-Arm vs. 32 % im Placebo-Arm), weshalb keine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie infrage kam.

Die aktuelle S3-Leitlinie sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie empfehlen bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom eine neoadjuvante oder adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie aufgrund eines Überlebensvorteils. Insbesondere der Überlebensvorteil einer adjuvanten cisplatinhaltigen Chemotherapie findet sich in der Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie CA209-274 so jedoch nicht

wieder. Gegebenenfalls waren die Patientinnen und Patienten daher nicht vollständig über die Vor- und Nachteile der ihnen zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen informiert.

Insgesamt 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 von der vorliegenden Fragestellung umfasst waren, sondern als Patientinnen und Patienten gelten, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 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.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt.

In der Studie CA209-274 wurden die Patientinnen und Patienten trotz Abweichungen von den Leitlinienempfehlungen 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.

Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht interpretierbar

Für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Therapiestadium des Blasenkarzinoms, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, wird der Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als präferierter Erstlinienstandard empfohlen. Aus den vom pU vorgelegten Angaben zur 1. systemischen Folgetherapie geht hervor, dass keine Patientin / kein Patient in der 1. Folgetherapielinie Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erhielt. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, in welchem Ausmaß die Mängel in den eingesetzten Folgetherapien die Ergebnisse des Gesamtüberlebens beeinflussen. Beide Arme sind von einem unzureichenden Einsatz der Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab betroffen. Zudem hat etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, anders als im Interventionsarm, noch keinen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten, auch nicht in der 1. Folgetherapielinie. Insgesamt bilden die eingesetzten Folgetherapien in der Studie CA209-274 den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend ab. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als nicht interpretierbar eingestuft.

Verzerrungspotenzial

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind nicht verwertbar, sodass die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu dem Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird als hoch eingeschätzt. Hier liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Laut pU wird der Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS (anders als die anderen PRO-Endpunkten) bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende erhoben. Aufgrund einer erschwerten Einschätzung der Rücklaufquoten und des Anteils an unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen wird jedoch auch für die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs (Gesamtraten und spezifische UEs) sowie immunvermittelte SUEs / schwere UEs wird als hoch bewertet. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer (100 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation) und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

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, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet gewesen wäre, reduziert. Auf Basis der vorliegenden Informationen aus der Studie CA209-274 können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben sind nicht interpretierbar.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes über das Eintreten des Ereignisses (Ereignisrate, Effektmaß RR) und die Zeit bis zum Ereignis (DFS, Effektmaß HR) und dargestellt. Für beide Auswertungen zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Für die Ereignisrate liegt jedoch eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Für Frauen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch für das DFS liegt ein signifikanter Unterschied zum Vorteil nur bei Männern vor, jedoch liegt hier keine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Es ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen für diesen Endpunkt nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels

EORTC LQ-C30) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, 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. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Spezifische 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 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist es vor dem Hintergrund des placebokontrollierten Studiendesigns ohne aktive Therapie im Vergleichsarm 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:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Nivolumab im Vergleich zu beobachtenden Abwarten.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für die Gesamtpopulation für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen sowie jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bei den Endpunkten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs; Ausmaß beträchtlich) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs; Ausmaß gering). Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und 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. Hinzu kommt für Männer ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes.

Demgegenüber zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte für die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von geringem bzw. erheblichem Ausmaß. Für nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigen sich Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. Die beobachteten Effekte für die Nebenwirkungen beziehen sich jedoch ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende zuzüglich 100 Tage.

Aufgrund der Effektmodifikation beim Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes erfolgt eine getrennte Ableitung des Zusatznutzens für Männer und Frauen.

In der Abwägung für Männer ist der positive Effekt beim Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens, allerdings führen die beschriebenen negativen Effekte insbesondere bei schweren bzw. schwerwiegenden immunvermittelten UEs zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für Männer mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung mit Cisplatin erhalten haben, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Für Frauen liegt hingegen durch die Effektmodifikation kein positiver Effekt für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes vor. In der Gesamtabwägung der verbleibenden positiven und negativen Effekte ergibt sich daher für Frauen kein Zusatznutzen. Für Frauen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung mit Cisplatin erhalten haben, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten nicht belegt.

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung mit Cisplatin erhalten haben, zur adjuvanten Behandlung ^b	beobachtendes Abwarten	Erwachsene ▪ Männer: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^c ▪ Frauen: Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Nach Angaben des G-BA sind davon Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine Chemotherapie mit Cisplatin generell nicht infrage kommt (z. B. wegen schlechtem Allgemeinzustand oder schlechter Nierenfunktion) oder die bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben und für die aus diesem Grund eine erneute Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt. Gemäß G-BA liegt somit eine heterogene Patientenpopulation vor. c. In die Studie CA209-274 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. 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.