

Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans the first 15 squares of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-154

Version: 1.0

Stand: 11.03.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2203

DOI: 10.60584/A25-154

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.12.2025

Interne Projektnummer

A25-154

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-154>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-154>.

Schlagwörter

Nivolumab, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT02632409

Keywords

Nivolumab, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT02632409

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabell Schellartz
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Christiane Balg
- Simone Hess
- Katharina Hirsch
- Petra Kohlepp
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Nivolumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des muskelinvasiven Urothelkarzinoms indiziert.

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich nur auf einen Teil dieses Anwendungsgebiets: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung mit Cisplatin erhalten haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der 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 [1]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Nivolumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da weitere für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, aus der Studie CA209-274 zu erwarten waren. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten gemäß Auflage des G-BA Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten zum finalen Datenschnitt vorgelegt werden. Sofern die finalen Daten zum Zeitpunkt des Befristungsablaufes noch nicht zur Verfügung stehen, sollten dem G-BA die Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie CA209-274 aus einem Datenschnitt vorgelegt werden, der nicht mehr als 6 Monate vor Fristablauf zurückliegt [2].

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 R, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 R, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 R, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.17
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.18
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.18
I 3.2 Studiencharakteristika	I.18
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.37
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.37
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.41
I 4.3 Ergebnisse	I.44
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.51
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.54
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.54
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.58
I 6 Literatur	I.62
I Anhang A Suchstrategien	I.66
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CA209-274	I.67
I Anhang B.1 Morbidität.....	I.67
I Anhang B.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.77
I Anhang B.3 Nebenwirkungen	I.83
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.88
I Anhang D Ergebnisse zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs.....	I.96
I Anhang E Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben.....	I.99
I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.101

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	I.8
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.19
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.21
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.26
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.28
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.31
Tabelle 11: Angaben zur 1. systemischen antineoplastischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.33
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.35
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.38
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.42
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.45
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.52
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	I.55
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	I.59
Tabelle 19: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.61
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.89
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.91

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.92
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.93
Tabelle 24: Kategorien immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.96
Tabelle 25: Kategorien immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.97
Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.98
Tabelle 27: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.99

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der Studie CA209-274	I.67
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue in der Studie CA209-274	I.68
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen in der Studie CA209-274	I.69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Studie CA209-274	I.70
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe in der Studie CA209-274	I.71
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit in der Studie CA209-274	I.72
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust in der Studie CA209-274	I.73
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung in der Studie CA209-274 ..	I.74
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö in der Studie CA209-274	I.75
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand in der Studie CA209-274	I.76
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus in der Studie CA209-274	I.77
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion n der Studie CA209-274	I.78
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion in der Studie CA209-274	I.79
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion in der Studie CA209-274	I.80
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion in der Studie CA209-274	I.81
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion in der Studie CA209-274	I.82
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs in der Studie CA209-274	I.83
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs in der Studie CA209-274	I.84
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie CA209-274	I.85
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs in der Studie CA209-274	I.86

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs in der Studie CA209-274	I.87
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CA209-274	I.100

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease-free Survival (krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MIUC	muskelinvasives Urothelkarzinom (muscle invasive urothelial carcinoma)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pN	pathologischer Lymphknotenstatus
pT	pathologische Tumorkategorie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	visuelle Analogskala

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.

I 2 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 $\geq 1\%$ 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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
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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 25.09.2025)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 25.09.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 20.11.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 25.09.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 08.01.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
CA209-274 ^d (CheckMate 274)	ja	ja	nein	ja [4-7]	ja [8-10]	ja [11-17]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-274	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) - mit MIUC mit Ursprung in der Blase oder im oberen Harntrakt (Nierenbecken oder Harnleiter) mit hohem Rezidivrisiko^b nach radikaler Resektion^c des MIUC - ECOG-PS ≤ 2^d	Nivolumab (N = 353) Placebo (N = 356) davon relevante Teilpopulation ^e : Nivolumab (n = 140) Placebo (n = 142)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligung, maximal 1 Jahr Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal 5 Jahre nach der primären DFS-Analyse	170 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Österreich, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 03/2016–laufend Datenschnitte für die relevante Teilpopulation ^g : 1. Datenschnitt (17.07.2020, inkl. Erratum vom 27.08.2020; finale DFS-Analyse) 2. Datenschnitt (01.02.2021; 1. OS-Interimsanalyse)^h 3. Datenschnitt (06.01.2025; 2. OS-Interimsanalyse)ⁱ	primär: DFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. TNM-Stadium ypT2-pT4a oder ypN+ bei Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie erhalten haben; TNM-Stadium pT3-pT4a oder pN+ bei Patientinnen und Patienten, die keine neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie erhalten haben und für die eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie nicht geeignet ist oder die diese ablehnen. Gemäß Studienprotokoll musste die Ablehnung einer Cisplatin-Chemotherapie (trotz Eignung) sorgfältig dokumentiert werden. c. R0-Resektion ≤ 120 Tage vor der Randomisierung; Vom Protokoll abweichend wurden in der relevanten Teilpopulation (Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) 8 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche die Resektion > 120 Tage vor der Randomisierung hatten. d. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie keine neoadjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten haben und ungeeignet für eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie waren. e. Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. g. Im Studienprotokoll wurden Datenschnitte sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % prädefiniert. Hier dargestellt sind lediglich Datenschnitte, die für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % relevant sind. h. Die 1. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (nach dem Auftreten von etwa 91 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben) war an die finale Analyse für das DFS gekoppelt. Der pU gibt an, dass für das Gesamtüberleben die Signifikanzschwelle zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (1. OS-Interimsanalyse) noch nicht erreicht wurde. i. Mit dem Protokoll Amendment Nr. 6 vom 28.02.2024 wurde die Durchführung der 2. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben von ereignisgesteuert auf eine mindestens 5 Jahre lange Beobachtung nach Randomisierung des letzten Patienten/der letzten Patientin geändert. Die finale Analyse ist nach dem Auftreten von 166 Ereignissen geplant. DFS: krankheitsfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; MIUC: muskelinvasives Urothelkarzinom; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Overall Survival; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
CA209-274	Nivolumab 240 mg i. v. alle 2 Wochen Dosisanpassung: keine Dosisanpassung erlaubt; Therapieverzögerungen von max. 42 Tagen erlaubt Erforderliche Vorbehandlung ▪ R0-Resektion des invasiven Urothelkarzinoms ^a Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ Chemotherapie, Strahlentherapie, Biologika gegen Krebs, intravesikale Therapie oder Prüfpräparate ≤ 28 Tage vor Beginn der Studienmedikation ▪ systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison-Äquivalente täglich) oder andere Immunsuppressiva ≤ 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation und während der Studie ▪ partielle Zystektomie bei primärem Blasenkrebs oder partielle Nephrektomie bei primärem Nierenbeckentumor ▪ systemische oder Strahlentherapie bei Urothel- oder Prostatakarzinom nach radikaler chirurgischer Resektion eines Urothelkarzinoms Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ jegliche antineoplastische Therapie (d. h. Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie, Standard- oder Prüfpräparate, chirurgische Eingriffe oder Strahlentherapie zur Behandlung von Krebs) ▪ jegliche intravesikale Antikrebsmittel und TUR der Erkrankung im Urotheltrakt, außer wenn ein Rezidiv dokumentiert wurde und die Studienbehandlung vor der TUR / intravesikalen Therapie beendet wurde ^b Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ Kortikosteroide in Darreichungsformen mit minimaler systemischer Absorption und < 3 Wochen zur Prophylaxe oder zur Therapie von nicht-autoimmunen Erkrankungen	Placebo i. v. alle 2 Wochen
a. Die Resektion sollte innerhalb der letzten 120 Tage vor der Randomisierung durchgeführt worden sein. b. Ausnahme: als Einzeldosis intravesikal verabreichte Chemotherapie im Anschluss an die Resektion eines Niedrigrisiko-nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms (Standardtherapie) ist erlaubt. i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TUR: transurethrale Resektion		

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 TNM-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 für sie eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie ungeeignet war (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.

Für den Studieneinschluss war die Bestimmung der PD-L1-Expression des Tumorgewebes notwendig. Dieser Test musste in einem Zentrallabor durchgeführt werden. Die Patientinnen und Patienten wurden jedoch unabhängig von der PD-L1-Expression in die Studie eingeschlossen. Die Bestimmung der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen erfolgte unter Verwendung des PD-L1-IHC-28-8-pharmDx-Assays.

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 [18]. Im Vergleichsarm erfolgte eine der Intervention entsprechende Verabreichung eines Placebos.

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 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 (siehe auch Tabelle 9). 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 [19].

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. Zwar sollte diese Ablehnung gemäß Studienprotokoll sorgfältig dokumentiert werden, weitere Angaben zu dieser Patientenpopulation liegen im Dossier des Herstellers jedoch nicht vor.

Die aktuelle S3-Leitlinie sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) empfehlen bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom eine neoadjuvante oder eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie [19,20]. Sowohl die S3-Leitlinie als auch die DGHO beschreiben einen Überlebensvorteil einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten cisplatinhaltigen Chemotherapie. Diese Empfehlungen finden sich im Studienprotokoll der Studie CA209-274 so jedoch nicht wieder. Auch in der Einwilligungserklärung für die Patientinnen und Patienten wird im Abschnitt zu Behandlungsalternativen der zuvor genannte Überlebensvorteil einer adjuvanten cisplatinhaltigen Chemotherapie nicht explizit aufgeführt. Stattdessen steht dort (übersetzt aus Studienbericht): Während klinische Studien widersprüchliche Ergebnisse zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie gezeigt haben, haben einige Studien gezeigt, dass adjuvante Chemotherapie-Regime, die Cisplatin enthalten, Rezidive verzögern können. Eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie kann eine Option für Patientinnen und Patienten sein, die

Cisplatin vertragen können, abhängig von Parametern einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Nierenfunktion und das Hörvermögen. Diese Studie schließt Patientinnen und Patienten ein, die eine Cisplatin-Chemotherapie ablehnen oder nicht nehmen können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin über diese Behandlungsoption bevor Sie sich entscheiden, an der Studie teilzunehmen. Die Informationen in der Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie geben somit nicht vollständig die Empfehlung aus den Leitlinien wieder [19,20], denn insbesondere der Überlebensvorteil einer adjuvanten cisplatinhaltigen 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 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. Eine zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit findet sich in Abschnitt I 4.2.

Vorliegender Datenschnitt

Der pU legt in Modul 4 R des Dossiers Auswertungen zum Datenschnitt von 06.01.2025 (2. OS-Interimsanalyse) vor. Gemäß der Tragenden Gründe zum Beschluss zur Erstbewertung sind nach Ablauf der Befristung am 15.12.2025 Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten zum finalen Datenschnitt oder, sofern dieser noch nicht vorliegt, zu einem Datenschnitt, der nicht älter als 6 Monate ist, vorzulegen [2]. Weil die geplante Anzahl der Ereignisse, die für die Durchführung des ursprünglich geplanten Datenschnitts der 2. OS-Interimsanalyse absehbar nicht erreichbar war, hat der pU mit dem Protokoll-Amendment Nr. 6 vom 28.02.2024 den Zeitpunkt für die 2. OS-Interimsanalyse modifiziert, sodass diese durchgeführt werden sollte, wenn für alle Patientinnen und Patienten eine Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren erreicht ist. Diese ist mit dem Datenschnitt vom 06.01.2025 für alle Patientinnen und Patienten erreicht. Der pU hat den G-BA hierüber informiert und der G-BA hat dieses Vorgehen als adäquat akzeptiert. Die Auswertungen zum Datenschnitt vom 06.01.2025 werden für die vorliegende Dossierbewertung herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das beobachtende Abwarten wurde in der Studie CA209-274 durch folgende Untersuchungen zur Bewertung des Gesundheitszustandes bzw. der Erkennung von Rezidiven operationalisiert:

- gezielte körperliche Untersuchung, Erfassung von Gewicht und ECOG-PS sowie Erhebung von Laborparametern während der Behandlungsphase zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus (siehe Tabelle 7) sowie (bis auf ECOG-PS und Gewicht) zur Nachbeobachtungsvisite 1 (35 Tage $\pm$ 7 Tage] nach letzter Dosis der Studienmedikation) und zur Nachbeobachtungsvisite 2 (80 Tage $\pm$ 7 Tage] nach Nachbeobachtungsvisite 1).
- Bildgebung (Computer- oder Magnetresonanztomografie) alle 12 Wochen bis Woche 96, alle 16 Wochen von Woche 96 bis Woche 160 und danach alle 24 Wochen bis zum Auftreten eines Rezidivs außerhalb des Urotheltrakts oder Abbruch der Therapie (je nachdem was später stattfindet) für maximal 5 Jahre
- Zystoskopie bei Patientinnen und Patienten mit Primärtumoren der oberen Harnwege, bei denen die Blase noch intakt ist, alle 12 Wochen bis Woche 48, alle 24 Wochen von Woche 48 bis Woche 96, danach alle 48 Wochen bis zum Auftreten eines Rezidivs außerhalb des Urotheltrakts oder Abbruch der Therapie (je nachdem was später stattfindet) für maximal 5 Jahre

Gemäß S3-Leitlinie soll die Nachsorge die Früherkennung von Tumorrezidiven, metabolischen Veränderungen, funktionellen Störungen und den psychoonkologisch-sozialen Status umfassen. Patientinnen und Patienten mit TNM-Stadium $> pT3$ und / oder $pN+$ sollten regelmäßige Laboruntersuchungen und Sonografie erhalten (3 und 6 Monate nach der radikalen Zystektomie, danach alle 6 Monate und ab dem 5. Nachsorgejahr jährlich. In denselben Intervallen sollten die Stomakontrolle, Anamnese von Kontinenz und Sexualfunktion sowie des psychoonkologischen Status stattfinden. Die Nachsorge mittels Bildgebung zur Detektion von Tumorrezidiven sollte 3 bis 6 Monate nach der radikalen Zystektomie erfolgen, bis einschließlich dem 3. Nachsorgejahr alle 6 Monate und im 4. bis 5. Nachsorgejahr alle 12 Monate [19,21]. Für Patientinnen und Patienten mit TNM-Stadium $\leq pT2$, $pN0$ und $cM0$ werden dieselben Untersuchungen empfohlen, die Bildgebung soll jedoch bereits ab dem 3. Nachsorgejahr im Abstand von 6 Monaten erfolgen.

Die in der Studie CA209-274 durchgeführten Untersuchungen bilden die Leitlinienempfehlungen nicht vollständig ab. Insbesondere wird nicht auf die Sonografie 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.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
CA209-274	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende; maximal 5 Jahre nach primärer DFS-Analyse
Morbidität	
Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	bis zum Auftreten eines Rezidivs außerhalb des Urotheltrakts oder Abbruch der Therapie (je nachdem was später stattfindet); maximal bis 5 Jahre
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	ca. 100 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende; maximal 5 Jahre nach primärer DFS-Analyse
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	ca. 100 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	ca. 100 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^b
a. dargestellt über die Ereignisrate und das DFS, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv im Urotheltrakt, Lokalrezidiv außerhalb des Urotheltrakts, Fernmetastasen sowie Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv) b. Nach der 2. Nachbeobachtungsvisite (ca. 100 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation) wurden nur noch Nebenwirkungen erhoben, die auf die Studientherapie zurückgeführt wurden. DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich ca. 100 Tage) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher nur Daten für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab N ^a = 140	Placebo N ^a = 142
CA209-274		
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (10)	66 (8)
Geschlecht [w / m], %	28 / 72	21 / 79
Raucherstatus, n (%)		
früher / gegenwärtig	96 (69)	101 (71)
nie geraucht	42 (30)	40 (28)
unbekannt	2 (1)	1 (1)
Abstammung, n (%)		
weiß	104 (74)	109 (77)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	2 (1)
asiatisch	33 (24)	28 (20)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (1)	0 (0)
andere	2 (1)	2 (1)
nicht berichtet	0 (0)	1 (1)
ECOP-PS, n (%)		
0	86 (61)	85 (60)
1	51 (36)	53 (37)
2	3 (2)	4 (3)
Tumorursprung		
Harnblase	113 (81)	117 (82)
Nierenbecken	19 (14)	14 (10)
Ureter	8 (6)	11 (8)
Zeit von der ersten Krankheitsdiagnose bis zur Randomisierung		
< 1 Jahr	132 (94)	129 (91)
≥ 1 Jahr	8 (6)	13 (9)
pathologisches Stadium bei Resektion		
Tumorstadium		
pTx	4 (3)	0 (0)
pT0	3 (2)	3 (2)
pTis	0 (0)	0 (0)
pT1	4 (3)	2 (1)
pT2	19 (14)	26 (18)
pT3	87 (62)	83 (59)
pT4A	23 (16)	27 (19)
nicht berichtet	0 (0)	1 (1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab N ^a = 140	Placebo N ^a = 142
Lymphknotenstatus und Anzahl entfernter Lymphknoten		
N0/X mit < 10 entfernten Lymphknoten	38 (27)	38 (27)
N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten	42 (30)	38 (27)
N1	29 (21)	33 (23)
N2	28 (20)	26 (18)
N3	3 (2)	7 (5)
PD-L1-Tumorzell-Expressionsstatus		
≥ 1 % und < 5 %	29 (21)	35 (25)
≥ 5 %	110 (79)	105 (74)
nicht berichtet	1 (1)	1 (1)
Grund dafür, dass keine adjuvante cisplatinhaltige Therapie infrage kommt		
vorherige neoadjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie	57 (41)	61 (43)
fehlende Bereitschaft (Ablehnung durch die Patientin / den Patienten)	51 (36)	46 (32)
nicht geeignet aufgrund von eingeschränkter Nierenfunktion	19 (14)	22 (16)
nicht geeignet aufgrund von Neuropathie	0 (0)	1 (1)
nicht geeignet aufgrund von Hörverlust	1 (1)	4 (3)
nicht geeignet aufgrund von eingeschränktem PS	4 (3)	5 (4)
nicht geeignet aufgrund von eingeschränkter Herzfunktion	3 (2)	2 (1)
andere Gründe	4 (3)	0 (0)
nicht berichtet	1 (1)	1 (1)
Zeit von der radikalen Resektion bis zur Randomisierung		
≥ 0 und ≤ 30 Tage	1 (1)	0 (0)
> 30 und ≤ 60 Tage	35 (25)	28 (20)
> 60 und ≤ 90 Tage	57 (41)	66 (47)
> 90 und ≤ 120 Tage	46 (33)	41 (29)
> 120 Tage	1 (1)	7 (5)
Therapieabbruch, n (%) ^{b, c}	72 (51 ^d)	88 (62 ^d)
Studienabbruch, n (%) ^{c, e}	76 (54 ^d)	94 (66 ^d)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab N ^a = 140	Placebo N ^a = 142
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Häufige Gründe für den vorzeitigen Therapieabbruch im Nivolumab-Arm vs. Placebo-Arm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten, eigene Berechnung): Wiederauftreten der Erkrankung (24 % vs. 42 %), Toxizität (18 % vs. 5 %), UEs ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation (3 % vs. 6 %). Darüber hinaus haben 1 % vs. 2 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Darüber hinaus haben 48 % vs. 36 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. c. Datenschnitt 06.01.2025 d. eigene Berechnung e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Nivolumab-Arm vs. Placebo-Arm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten, eigene Berechnung): Widerruf der Einwilligungserklärung (11 % vs. 8 %) und Lost to Follow-up (4 % vs. 5 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 37 % vs. Kontrollarm: 51 %). ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PS: Performance Status; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 65 Jahre alt. Die deutliche Mehrheit der Patientenpopulation bestand aus Männern – der Anteil von Frauen war mit 28 % im Nivolumab-Arm etwas höher als mit 21 % im Placebo-Arm. Der Großteil der Patientenpopulation war weißer Abstammung. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tumorursprung in der Harnblase lag bei ca. 82 %, der Anteil derer mit Tumorursprung im Nierenbecken lag bei ca. 12 % und der Anteil derer mit Tumorursprung im Ureter lag bei ca. 7 %. Etwa 42 % der Patientinnen und Patienten hatten eine vorherige Cisplatin-Therapie erhalten. Der häufigste Grund für einen vorzeitigen Therapieabbruch war ein Wiederauftreten der Erkrankung (Nivolumab-Arm: 24 %; Placebo-Arm: 42 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt 06.01.2025)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	10,6 [0,0; 12,5]	6,5 [0,0; 12,0]
Mittelwert (SD)	7,9 (4,5)	7,0 (4,4)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^{a, b}	52,6 (32,2)	43,6 (33,5)
Median [Min; Max]	61,2 [0,4; 102,4]	35,84 [0,0; 102,6]
Mittelwert (SD)		
Morbidity		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^{a, c}		
Median [Min; Max]	25,8 [0,0; 70,8]	8,0 [0,0; 80,7]
Mittelwert (SD)	31,7 (24,9)	21,2 (23,9)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^{d, e}		
Median [Min; Max]	13,8 [1,0; 16,9]	10,2 [1,0; 25,1]
Mittelwert (SD)	11,3 (5,1)	10,3 (5,2)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^{d, f}		
Median [Min; Max]	46,0 [1,0; 100,4]	33,1 [1,0; 102,6]
Mittelwert (SD)	46,2 (32,0)	41,0 (33,1)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^{d, e}		
Median [Min; Max]	13,8 [1,0; 16,9]	10,2 [1,0; 25,1]
Mittelwert (SD)	11,3 (5,1)	10,3 (5,2)
Nebenwirkungen ^g		
Median [Min; Max]	13,9 [0,4; 15,8]	9,8 [0,5; 15,4]
Mittelwert (SD)	11,0 (4,7)	10,1 (4,8)
immunvermittelte SUEs / schwere UEs ^h	k. A.	k. A.
a. Die Angaben beziehen sich auf N = 140 im Nivolumab-Arm vs. N = 142 im Placebo-Arm. b. Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache oder letzter Zeitpunkt für den bekannt war, dass der Patient bzw. die Patientin noch am Leben war. c. Zeit zwischen Randomisierung und DFS-Ereignis bzw. Zensierung d. Die Angaben beziehen sich auf N = 123 im Nivolumab-Arm vs. N = 128 im Placebo-Arm. e. Zeit zwischen Randomisierung und letzter nicht-fehlender EORTC QLQ-C30 Dokumentation f. Zeit zwischen Randomisierung und letzter nicht-fehlender EQ-5D-3L VAS Dokumentation g. Zeit zwischen Randomisierung und 100 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder letzter Zeitpunkt für den bekannt war, dass der Patient bzw. die Patientin noch am Leben war (je nachdem was zuerst eintritt). h. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.		

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Nivolumab	Placebo
Dauer Studienphase	N = 139	N = 139
Endpunktkategorie / Endpunkt		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die mediane Behandlungsdauer für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation lag zum Datenschnitt vom 06.01.2025 im Nivolumab-Arm mit 10,6 Monaten deutlich über der medianen Behandlungsdauer im Placebo-Arm mit 6,5 Monaten. Entsprechend ergeben sich auch Unterschiede in der Beobachtungsdauer der Endpunkte, deren Beobachtung an die Behandlungsdauer geknüpft ist.

Tabelle 11 zeigt, welche 1. systemische antineoplastische Folgetherapie Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zur 1. systemischen antineoplastischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (% ^a)	
	Nivolumab N = 140	Placebo N = 142
CA209-274 (Datenschnitt 06.01.2025)		
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 systemischen Folgetherapie	39 (27,9 ^b)	56 (39,4 ^b)
Immuncheckpoint-Inhibitor	2 (5,1)	29 (51,8)
Atezolizumab	0 (0)	10 (17,9)
Nivolumab	1 (2,6)	2 (3,6)
Nivolumab + Ipilimumab	0 (0)	1 (1,8)
Pembrolizumab	0 (0)	15 (26,8)
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel	1 (2,6)	0 (0)
Pembrolizumab + Cisplatin	0 (0)	1 (1,8)
Chemotherapie	36 (92,3)	25 (44,6)
Bevacizumab + Gemcitabin	0 (0)	1 (1,8)
Carboplatin + Enfortumab Vedotin	0 (0)	1 (1,8)
Carboplatin + Gemcitabin	11 (28,2)	8 (14,3)
Carboplatin + Gemcitabin + Paclitaxel	0 (0)	1 (1,8)
Carboplatin + Paclitaxel	2 (5,1)	0 (0)
Cisplatin + Docetaxel + Cetuximab	1 (2,6)	0 (0)
Cisplatin + Gemcitabin	11 (28,2)	8 (14,3)
Cisplatin + Gemcitabin + Guadecitabin	0 (0)	1 (1,8)
Cisplatin + Gemcitabin + Paclitaxel	0 (0)	1 (1,8)
Docetaxel	2 (5,1)	0 (0)
Gemcitabin	2 (5,1)	0 (0)
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin	2 (5,1)	2 (3,6)
Mitomycin	1 (2,6)	0 (0)
Mitomycin + Fluorouracil	1 (2,6)	0 (0)
Paclitaxel	2 (5,1)	1 (1,8)
Vinflunin	1 (2,6)	1 (1,8)
andere	1 (2,6)	2 (3,6)
BCG (intravesikal)	0 (0)	1 (1,8)
Cabozantinib	1 (2,6)	0 (0)
Chinesische Heilkräuter	0 (0)	1 (1,8)
a. eigene Berechnung, wenn nicht anders angegeben, Prozentangaben bezogen auf Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 systemischen Folgetherapie		
b. eigene Berechnung, Prozentangaben bezogen auf Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten		
BCG: Bacillus Calmette-Guerin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der pU legt in Anhang 4 G Angaben zur 1. systemischen antineoplastischen Folgetherapie vor. Die Wahl der antineoplastischen Folgetherapie war in der Studie CA209-274 nicht eingeschränkt. Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten zum vorliegenden Datenschnitt 39 (27,9 %) Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm und 56 (39,4 %) Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm eine Folgetherapie. Bis zum vorliegenden Datenschnitt ist bei 57 bzw. 80 Patientinnen und Patienten ein Rezidiv aufgetreten. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv wären es etwa 68 % bzw. 70 % der Patientinnen und Patienten, die eine systemische Folgetherapie erhalten haben. Es wird angenommen, dass nicht für alle Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie infrage kommt. Daher wird davon ausgegangen, dass die meisten Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, für die eine Folgetherapie angezeigt war, diese auch erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 systemische Folgetherapie erhielten, erhielten zum Großteil Chemotherapien (92,3 % vs. 44,6 %). Eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhielten 5,1 % vs. 51,8 %.

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien in der Studie CA209-274 sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des Blasenkarzinoms. Für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, wird der Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als präferierter Erstlinienstandard empfohlen [20]. Der G-BA hat für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab auf Basis der Bewertung des IQWiG der Studie SGN22E-003 (Kurzbezeichnung: EV302 / KN-A39) einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, beschlossen [22-24]. Auch in den Verfahren zu Erdafitinib [25] und Durvalumab [26] beim Blasenkarzinom wurde in der mündlichen Anhörung deutlich, dass Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab standardmäßig als Erstlinientherapie beim nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom angewandt wird. 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. Der pU gibt in Anhang 4 G an, dass bei 94,2 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, dieses bereits vor dem Datenschnitt im Februar 2021 auftrat. Somit trat ein Großteil der Ereignisse bereits lange vor der Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab auf, welche im August 2024 erfolgte. Es ist daher nachvollziehbar, dass Enfortumab Vedotin (in Kombination mit Pembrolizumab) nicht als Folgetherapie eingesetzt wurde.

Neben Enfortumab Vedotin/Pembrolizumab wird von der DGHO je nach Voraussetzung auch der Einsatz von Atezolizumab oder Pembrolizumab empfohlen [20]. Im Vergleichsarm wurden jedoch lediglich 51,8 % der Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 systemische antineoplastische Folgetherapie erhielten, in der 1. Folgetherapielinie mit einer Immuntherapie behandelt. Da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm im

perioperativen Setting bisher keine Immuntherapie erhielten, ist der Anteil der eingesetzten Immuntherapien im Vergleichsarm vor dem Hintergrund der Empfehlungen in den Leitlinien als gering einzustufen.

Zusammenfassend bilden die eingesetzten Folgetherapien in der Studie CA209-274 den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend ab. 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. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als nicht interpretierbar eingestuft (siehe auch Abschnitt I 4.1).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CA209-274	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-274 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie CA209-274 aufgrund des Studiendesigns sowie der Charakteristika der untersuchten Patientenpopulation uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Außerdem gibt der pU an, dass die Anwendung von Nivolumab in der Studie CA209-274 der Zulassung entspricht. Zusammenfassend sei von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-274 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitt I 4.2.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs und schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b, c}	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte SUEs ^d	Immunvermittelte schwere UEs ^{c, d}	Weitere spezifische UEs ^e
CA209-274	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^g	ja ^g	ja
a. dargestellt über die Ereignisrate und das DFS, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv im Urotheltrakt, Lokalrezidiv außerhalb des Urotheltrakts, Fernmetastasen sowie Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv) b. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen]“ gemäß Liste des pU). c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 d. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]). e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Asthenie (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs). f. Daten nicht interpretierbar; zur Begründung siehe den nachfolgenden Abschnitt g. In Modul 4 R liegen keine Daten zu immunvermittelten Nebenwirkungen für den Datenschnitt vom 06.01.2025 vor. Herangezogen werden jeweils die Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 17.07.2020, siehe nachfolgenden Abschnitt. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala											

Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund inadäquater Folgetherapien nicht interpretierbar

Die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet setzt sich aus einer Phase des krankheitsfreien Überlebens bis zum Auftreten eines Rezidivs und dem anschließenden Stadium des fortgeschrittenen und / oder metastasierten Urothelkarzinoms zusammen.

Ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer

Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst [27-29]. Damit ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist daher – besonders in der adjuvanten Therapiesituation – eine adäquate leitliniengerechte Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig.

Auf Basis der vorliegenden Angaben wird jedoch davon ausgegangen, dass die verabreichten systemischen Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs abbilden (siehe Abschnitt I 3.2). Somit sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie CA209-274 insgesamt nicht interpretierbar. Die Ergebnisse sind ergänzend in I Anhang E dargestellt.

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich und das Ziel der Behandlung. Das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter R0-Resektion bedeutet, dass der kurative Therapieansatz in dieser Therapielinie gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da darauf in der Regel ein Übergang in eine palliative Behandlungssituation folgt. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

In der Studie CA209-274 wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Näherungsweise werden für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des kombinierten Endpunkts DFS in der Studie CA209-274, erfasst wurden. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (im Folgenden als Ereignisrate bezeichnet) sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (DFS) herangezogen. Die Operationalisierung des Endpunkts wird nachfolgend erläutert.

Gemäß den Angaben im Statistischen Analyseplan war der Endpunkt DFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts
- lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts
- Fernrezidiv
- Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv)

Die im Endpunkt DFS erfassten Ereignisse aus der Studie CA209-274 sind in der vorliegenden Datensituation geeignet, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und

wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Kaplan-Meier-Kurven zum DFS sind in I Anhang B.1 dargestellt.

Im Vergleich zur Erstbewertung A22-53 [30] ermöglicht der aktuell vorliegende spätere Datenschnitt für die meisten Patientinnen und Patienten eine deutlich längere Nachbeobachtung.

Immunvermittelte UEs, schwere UEs und SUEs

Die Endpunkte immunvermittelte UEs, schwere UEs und SUEs sind für die Bewertung eines Immuncheckpoint-Inhibitors wie auch Nivolumab von besonderer Bedeutung. Der Stellenwert dieser für Immuncheckpoint-Inhibitoren spezifischen UEs ist allgemein anerkannt und zeigt sich beispielsweise auch darin, dass die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) in der aktuellen Version ihrer Leitlinie zur Supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten ein eigenes Kapitel zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von immunvermittelten UEs aufgenommen hat [31]. Bei immunvermittelten UEs (SUEs und schwere UEs) handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die in der Vergangenheit bei der Bewertung von Wirkstoffen dieser Wirkstoffgruppe regelhaft herangezogen wurden.

Obwohl der pU in der Vergangenheit wie auch der Erstbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignete Auswertungen zu immunvermittelten UEs, SUEs und schweren UEs vorgelegt hat, fehlen diese im vorliegenden Dossier. Er gibt hierzu keine Begründung an. Allerdings beschreibt er an anderer Stelle, dass gemäß der neuen Verfahrensordnung des G-BA vom 17.07.2025 [32] a priori definierten UEs von besonderem Interesse (UESI) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen nicht berücksichtigt werden. Dies ist nicht sachgerecht. Gemäß Modulvorlage sind Auswertungen zu allen relevanten Endpunkten vorzulegen. Hierzu zählen im vorliegenden Anwendungsgebiet wie dargelegt auch Auswertungen zu immunvermittelten UEs, SUEs und schweren UEs. Für eine vollständige Bewertung sind diese in einer adäquaten Operationalisierung vorzulegen, beispielsweise als a priori definierte UESI.

In der Erstbewertung A22-53 lagen Daten zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs zum Datenschnitt vom 17.07.2020 vor und wurden herangezogen. Da die Nachbeobachtung für alle UEs bis 100 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation bereits zum Datenschnitt vom 17.07.2020 weitestgehend abgeschlossen war, wird nicht davon ausgegangen, dass zum vorliegenden Datenschnitt vom 06.01.2025 in relevantem Maße Ereignisse hinzugekommen sind. Dies bestätigt auch der Vergleich der Anzahl der Ereignisse einzelner SOC und PTs zwischen den Datenschnitten. Daher werden in der vorliegenden Bewertung hilfsweise die Ergebnisse zu den

immunvermittelten UEs, SUEs und schweren UEs zum Datenschnitt vom 17.07.2020 herangezogen.

Die damals vorliegende Operationalisierung wurde als hinreichende Annäherung zur Abbildung vom immunvermittelten UEs erachtet. Die Operationalisierung erfolgte über eine vom pU prädefinierte MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select AE“]) [30]. Hierbei handelt es sich um eine Auswahl an Kategorien und PTs, die zu den typischen immunvermittelten UEs gehören, und bei denen die Behandlung der UEs mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. Die Operationalisierung enthält auch Ereignisse, die als Hypersensitivität / infusionsbedingte Reaktionen erfasst sind. Diese Ereignisse sind jedoch nicht relevant für die Abbildung von immunvermittelten UEs, weil für sie nicht von einer immunvermittelten Ursache auszugehen ist. Dies bleibt jedoch wegen des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Ereignis ohne Konsequenz (Anteil Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden Hypersensitivitätsereignissen / infusionsbedingten Reaktionen: 1,4 % vs. 0,7 %, Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren Hypersensitivitätsereignissen / infusionsbedingten Reaktionen: 0,7 % vs. 0,7 %; siehe I Anhang D).

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{b,c}	Weitere spezifische UEs ^d
CA209-274	N	– ^e	N	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	N ^g	H ^f	H ^f	H ^f

a. dargestellt über die Ereignisrate und das DFS, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv im Urotheltrakt, Lokalrezidiv außerhalb des Urotheltrakts, Fernmetastasen sowie Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv)

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]).

d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Asthenie (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs).

e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1

f. Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen

g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgenden Abschnitt).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind nicht verwertbar (siehe Abschnitt I 4.1), sodass die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum 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 (siehe Tabelle 8). Wie bereits in der Erstbewertung A22-53 sowie dem zugehörigen Addendum A22-97 angemerkt [30,33], fehlt eine Zuordnung der Follow-up-Erhebungen zu den zeitlich korrespondierenden Visiten, was die Einschätzung der Rücklaufquoten erschwert. Auch der Abgleich zwischen den Rücklaufanteilen und den Daten zum Gesamtüberleben ist dadurch nicht möglich. Unter Berücksichtigung der Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 10) kann bis zum Ende der geplanten Mindestbeobachtungsdauer zu Monat 60 (5 Jahre) von einem Zensierungsanteil von 26 % bzw. 27 % ausgegangen werden, wobei unklar bleibt, wie hoch der Anteil an unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen ist. Für den Großteil der Zensierungen ab Monat 60 wird hingegen davon ausgegangen, dass es sich um administrative Zensierungen (Datenschnitt) und damit nicht um informative Zensierungen handelt. Insgesamt wird 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 in Abschnitt 13.2 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.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab mit beobachtendem Abwarten bei Patientinnen und Patienten 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 erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B, die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs auf Ebene der Systemorganklassen (SOCs) und PTs sind in I Anhang C und die Ergebnisse zu häufigen immunvermittelte UEs, SUEs und schweren UEs sind in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CA209-274 (Datenschnitt 06.01.2025)					
Mortalität					
Gesamtüberleben		keine geeigneten Daten ^b			
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes					
Ereignisrate ^c	140	– 68 (48,6)	142	– 92 (64,8) ^d	RR: 0,75 [0,61; 0,92] ^e ; 0,006 ^f
Fernrezidiv	140	– 46 (32,9)	142	– 55 (38,7)	–
lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts	140	– 7 (5,0)	142	– 20 (14,1)	–
lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, invasiv	140	– 1 (0,7)	142	– 3 (2,1)	–
lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, nicht invasiv	140	– 3 (2,1)	142	– 2 (1,4)	–
Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv)	140	– 11 (7,9)	142	– 11 (7,7)	–
DFS	140	55,49 [25,79; 66,50] 68 (48,6)	142	8,41 [5,59; 20,04] 92 (64,8)	0,57 [0,42; 0,79]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Symptomatik (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)					
EORTC QLQ-C30 ^g					
Fatigue	123	4,90 [2,04; 7,39] 77 (62,6)	128	3,78 [2,50; 5,19] 82 (64,1)	0,97 [0,71; 1,33]; 0,861
Übelkeit und Erbrechen	123	n. e. [15,41; n. b.] 44 (35,8)	128	n. e. 35 (27,3)	1,35 [0,86; 2,10]; 0,191
Schmerzen	123	9,69 [5,16; 15,64] 67 (54,5)	128	4,76 [3,25; 7,16] 81 (63,3)	0,75 [0,54; 1,04]; 0,084
Dyspnoe	123	15,93 [8,90; n. b.] 51 (41,5)	127	n. e. [12,91; n. b.] 44 (34,6)	1,17 [0,78; 1,75]; 0,460
Schlaflosigkeit	123	15,80 [11,07; n. b.] 49 (39,8)	128	10,61 [5,49; n. b.] 64 (50,0)	0,72 [0,49; 1,06]; 0,095
Appetitverlust	122	15,93 [9,23; n. b.] 52 (42,6)	128	n. e. [11,24; n. b.] 49 (38,3)	1,14 [0,77; 1,71]; 0,510
Verstopfung	122	n. e. 37 (30,3)	127	n. e. 43 (33,9)	0,88 [0,56; 1,36]; 0,560
Diarrhö	122	n. e. [13,83; n. b.] 41 (33,6)	127	n. e. 41 (32,3)	0,95 [0,61; 1,47]; 0,821
Gesundheitszustand (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)					
EQ-5D VAS ^h	127	25,13 [12,02; 63,61] 68 (53,5)	129	9,43 [5,88; 17,25] 80 (62,0)	0,63 [0,45; 0,87]; 0,025
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung ⁱ)					
globaler Gesundheitsstatus	123	9,95 [6,93; n. b.] 57 (46,3)	127	10,51 [5,59; n. b.] 64 (50,4)	0,94 [0,66; 1,36]; 0,747
körperliche Funktion	123	16,43 [8,84; n. b.] 48 (39,0)	128	n. e. [9,20; n. b.] 54 (42,2)	0,84 [0,57; 1,25]; 0,395
Rollenfunktion	123	8,31 [4,63; 12,75] 68 (55,3)	128	5,55 [4,04; 11,73] 70 (54,7)	0,93 [0,66; 1,30]; 0,656
emotionale Funktion	123	n. e. [15,24; n. b.] 46 (37,4)	127	12,91 [7,16; n. b.] 55 (43,3)	0,78 [0,53; 1,16]; 0,218
kognitive Funktion	123	7,66 [4,67; 15,77] 64 (52,0)	127	8,61 [4,86; n. b.] 64 (50,4)	1,01 [0,71; 1,43]; 0,973

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
soziale Funktion	122	15,64 [6,47; n. b.] 55 (45,1)	126	n. e. [7,56; n. b.] 52 (41,3)	1,06 [0,72; 1,55]; 0,766
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^j	139	0,49 [0,33; 0,49] 138 (99,3)	139	0,59 [0,49; 0,85] 133 (95,7)	–
SUEs ^j	139	n. e. [14,23; n. b.] 51 (36,7)	139	n. e. [9,53; n. b.] 57 (41,0)	0,83 [0,57; 1,21]; 0,327
schwere UEs ^{j, k}	139	9,49 [6,11; n. b.] 74 (53,2)	139	15,01 [8,41; n. b.] 61 (43,9)	1,23 [0,88; 1,73]; 0,235
Abbruch wegen UEs ^j	139	n. e. 30 (21,6)	139	n. e. 15 (10,8)	1,94 [1,05; 3,62]; 0,033
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt) ^{l, m}	139	1,68 [0,95; 2,33] 108 (77,7)	139	4,53 [2,73; 8,05] 80 (57,6)	–
immunvermittelte SUEs ^{l, m}	139	n. e. 17 (12,2)	139	n. e. 6 (4,3)	2,64 [1,04; 6,72]; 0,034
immunvermittelte schwere UEs ^{k, l, m}	139	n. e. 27 (19,4)	139	n. e. 9 (6,5)	2,89 [1,36; 6,14]; 0,004
weitere spezifische UEs					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	139	5,22 [2,50; 10,35] 77 (55,4)	139	n. e. 45 (32,4)	1,95 [1,35; 2,83]; < 0,001
Asthenie (PT, UEs)	139	n. e. 19 (13,7)	139	n. e. 5 (3,6)	3,96 [1,48; 10,60]; 0,003
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	139	n. e. 14 (10,1)	139	n. e. 28 (20,1)	0,47 [0,25; 0,89]; 0,017
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	139	n. e. 9 (6,5)	139	n. e. 1 (0,7)	8,30 [1,05; 65,59]; 0,016
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^k)	139	n. e. 8 (5,8)	139	n. e. 17 (12,2)	0,44 [0,19; 1,01]; 0,047
Lipase erhöht (PT, schwere UEs ^k)	139	n. e. 11 (7,9)	139	n. e. 1 (0,7)	10,45 [1,35; 81,03]; 0,005

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
a. HR und KI: Cox-Proportional Hazards-Model, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie b. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 c. Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt (jeweils nur mit den qualifizierenden Ereignissen, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen; Berechnung von Effektschätzern deshalb nicht sinnvoll) d. 1 Patientin / Patient wies bereits zur Baseline eine messbare Erkrankung auf. Diese ging als Ereignis in die Auswertung ein. e. Cochran-Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie f. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [34]]) g. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). h. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). i. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). j. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen]“ gemäß Liste des pU). k. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 l. Datenschnitt 17.07.2020 m. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben sind nicht interpretierbar (siehe Abschnitt I 4.1).

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) 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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 / ≥ 65)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- pathologischer Lymphknotenstatus (N+ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten)

Für die Operationalisierung Ereignisrate für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegen im Dossier des pU keine Subgruppenanalysen vor. Diese wurden daher im Rahmen der Nutzenbewertung selbst berechnet.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo	
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Merkmal Subgruppe		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
CA209-274 (Datenschnitt 06.01.2025)						
Scheitern des kurativen Therapieansatzes						
Ereignisrate						
Geschlecht						
Männer	101	– 47 (46,5)	112	– 78 (69,6)	RR: 0,67 [0,52; 0,85] ^a	< 0,001 ^a
Frauen	39	– 21 (53,8)	30	– 14 (46,7)	RR: 1,15 [0,71; 1,87] ^a	0,605 ^a
Gesamt					Interaktion ^b :	0,047
<i>Ergänzend dargestellt: DFS</i>						
Geschlecht						
Männer	101	55,49 [25,79; n. b.] 47 (46,5)	112	8,25 [5,19; 17,94] 78 (69,6)	0,50 [0,35; 0,72] ^c	< 0,001 ^c
Frauen	39	42,55 [5,72; n. b.] 21 (53,8)	30	28,98 [2,79; n. b.] 14 (46,7)	0,91 [0,46; 1,80] ^c	0,787 ^c
Gesamt					Interaktion ^d :	0,118
a. eigene Berechnung, p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [34]) b. eigene Berechnung aus Q-Test auf Heterogenität c. HR und KI: Cox-Proportional Hazards-Model, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils unstratifiziert d. p-Wert basiert auf Interaktionsterms aus Cox-Proportional Hazards-Model adjustiert für Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe DFS: krankheitsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko						

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für die Operationalisierung Ereignisrate des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegt 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. Es ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen

zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen für diesen Endpunkt nicht belegt.

Ergänzend werden die Ergebnisse zu den Subgruppen Männer und Frauen für die Operationalisierung DFS dargestellt. Für diese liegt keine signifikante Effektmodifikation vor, jedoch zeigt sich analog zu den Ergebnissen zur Ereignisrate nur bei Männern ein signifikanter Effekt zum Vorteil von Nivolumab. Bei Frauen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [35].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Scheitern des kurativen Therapieansatzes, Gesundheitszustand und Abbruch wegen UEs

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diesen Endpunkt / diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv) als Komponente in den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der pU ordnet den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) in Modul 4 R der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zu, begründet diese Zuordnung jedoch nicht. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen demnach keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor. Der Endpunkt Gesundheitszustand wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Abbruch wegen UEs

Es liegen für die relevante Teilpopulation der Studie CA209-274 Angaben zu den Schweregraden der UEs vor, aufgrund derer ein Abbruch der Therapie erfolgte (inklusive

Progressionsereignisse). Hier zeigt sich, dass bei 40,5 % der UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, ein Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 vorlag. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes		
Ereignisrate Geschlecht Männer	46,5 % vs. 69,6 % RR: 0,67 [0,52; 0,85]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplika- tionen 0,75 $\leq$ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Frauen	53,8 % vs. 46,7 % RR: 1,15 [0,71; 1,87]; p = 0,605	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
DFS	55,49 vs. 8,41 Monate HR: 0,57 [0,42; 0,79]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	4,90 vs. 3,78 Monate HR: 0,97 [0,71; 1,33]; p = 0,861	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,35 [0,86; 2,10]; p = 0,191	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	9,69 vs. 4,76 Monate HR: 0,75 [0,54; 1,04]; p = 0,084	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Dyspnoe	15,93 vs. n. e. Monate HR: 1,17 [0,78; 1,75]; p = 0,460	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	15,80 vs. 10,61 Monate HR: 0,72 [0,49; 1,06]; p = 0,095	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	15,93 vs. n. e. Monate HR: 1,14 [0,77; 1,71]; p = 0,510	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,88 [0,56; 1,36]; p = 0,560	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,95 [0,61; 1,47]; p = 0,821	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	25,13 vs. 9,43 HR: 0,63 [0,45; 0,87]; p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	9,95 vs. 10,51 Monate HR: 0,94 [0,66; 1,36]; p = 0,747	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	16,43 vs. n. e. Monate HR: 0,84 [0,57; 1,25]; p = 0,395	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	8,31 vs. 5,55 Monate HR: 0,93 [0,66; 1,30]; p = 0,656	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	n. e. vs. 12,91 Monate HR: 0,78 [0,53; 1,16]; p = 0,218	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	7,66 vs. 8,61 Monate HR: 1,01 [0,71; 1,43]; p = 0,973	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
soziale Funktion	15,64 vs. n. e. Monate HR: 1,06 [0,72; 1,55]; p = 0,766	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,83 [0,57; 1,21]; p = 0,327	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	9,49 vs. 15,01 Monate HR: 1,23 [0,88; 1,73]; p = 0,235	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,94 [1,05; 3,62] HR: 0,52 [0,28; 0,95] ^d ; p = 0,033	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^e
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 2,64 [1,04; 6,72] HR: 0,38 [0,15; 0,96] ^d ; p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
immunvermittelte schwere UE	n. e. vs. n. e. Monate HR: 2,89 [1,36; 6,14] HR: 0,35 [0,16; 0,74] ^d ; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	5,22 vs. n. e. Monate HR: 1,95 [1,35; 2,83] HR: 0,51 [0,35; 0,74] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Asthenie (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 3,96 [1,48; 10,60] HR: 0,25 [0,09; 0,68] ^d ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,47 [0,25; 0,89]; p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 8,30 [1,05; 65,59] HR: 0,12 [0,02; 0,95] ^d ; p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,44 [0,19; 1,01]; p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden ^f , Ausmaß: gering ^g
Lipase erhöht (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 10,45 [1,35; 81,03] HR: 0,10 [0,01; 0,74] ^d p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. f. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich. g. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert; das Ausmaß wird als gering eingestuft DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Morbidity schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Scheitern des kurativen Therapieansatzes ▫ Geschlecht (Männer): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Gesundheitszustand: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: gering	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich^a ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering^a	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ immunvermittelte schwere UEs, Lipase erhöht (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ immunvermittelte SUEs, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Asthenie (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor.	
a. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: 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 ^c ▪ Männer: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ▪ 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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PDL1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie) [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5661/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie) [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8898/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Bristol Myers Squibb. Primary Clinical Study Report for Study CA209274 A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma [unveröffentlicht]. 2020.
5. Bristol Myers Squibb. Erratum to Primary Clinical Study Report for Study CA209274 A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma. 2021.
6. Bristol Myers Squibb. Nivolumab (BMS-936558); CA209274 Efficacy Report on the First Overall Survival Interim Analysis; 01-Feb-2021 Database Lock [unveröffentlicht]. 2021.
7. Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; Study CA209274; Ad Hoc Report for the Third Overall Survival Interim Analysis [unveröffentlicht]. 2025.
8. Bristol-Myers Squibb. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Compared to Placebo, in Patients With Bladder or Upper Urinary Tract Cancer, Following Surgery to Remove the Cancer (CheckMate 274) [online]. 2025 [Zugriff: 20.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02632409>.

9. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma [online]. 2025 [Zugriff: 20.01.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500630-29-00>.
10. Bristol-Myers Squibb International. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma [online]. [Zugriff: 20.01.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003626-40.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie); Modul 4 [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/830/>.
12. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021; 384(22): 2102–2114. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034442>.
13. Galsky MD, Bajorin DF, Witjes JA et al. Disease-free Survival Analysis for Patients with High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma from the Randomized CheckMate 274 Trial by PD-L1 Combined Positive Score and Tumor Cell Score. Eur Urol 2023; 83(5): 432 – 440. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx: Dako. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.01.016>.
14. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE et al. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. J Clin Oncol 2025; 43(1): 15 – 21. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00340>.
15. Tomita Y, Kobayashi K, Kimura G et al. Adjuvant nivolumab versus placebo following radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: a subgroup analysis of Japanese patients enrolled in the phase 3 CheckMate 274 trial. Jpn J Clin Oncol 2023; 53(1): 16 – 25. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyac155>.
16. Witjes JA, Galsky MD, Gschwend JE et al. Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial. European Urology Oncology 2022; 5(5): 553 – 563. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.02.003>.
17. Kumar N. Checkmate 274 trial: is Nivolumab the new standard in adjuvant setting for high-risk muscle invasive urothelial carcinoma? Indian J Urol 2021; 37(4): 369. <https://doi.org/10.4103/iju.iju28821>.
18. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2025 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

19. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; Langversion 3.0 [online]. 2025 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-038OL>.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom) [online]. 2024 [Zugriff: 20.01.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/urothelkarzinom-harnblasenkarzinom/@pdf-latest?filename=urothelkarzinom-harnblasenkarzinom.pdf>.
21. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; Langversion 2.0 [online]. 2020 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie, Kombination mit Pembrolizumab) [online]. 2025 [Zugriff: 20.10.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1133/>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-98>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab); Addendum zum Projekt A24-98 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 03.04.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-22>.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Erdafitinib; mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 20.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1158/2025-05-05_Wortprotokoll_Erdafitinib_D-1150.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Durvalumab; mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 20.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1247/2025-12-08_Wortprotokoll_Durvalumab_D-1227.pdf.
27. Mohyuddin GR, Koehn K, Abdallah AO et al. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. JAMA Netw Open 2021; 4(4): e218084. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8084>.

28. Olivier T, Prasad V. Neoadjuvant checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer: Is earlier unquestionably better than later? *Transl Oncol* 2022; 24: 101505.
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101505>.
29. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2439-2442.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.6056>.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-53_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
31. Leitlinienprogramm Onkologie. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [online]. 2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version_2/LL_Supportive_Therapie_Langversion_2.0.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung: Änderung zum 5. Kapitel – Änderungen aus Anlass der Verordnung (EU) 2021/2282 EU-HTA sowie der Ersten Verordnung zur Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung [online]. 2025 [Zugriff: 24.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/7315/>.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant) – Addendum zum Auftrag A22-53 (Dossierbewertung) [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-97_nivolumab_addendum-zum-auftrag-a22-53_v1-0.pdf.
34. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Nivolumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch](urothelial OR transitional cell carcinoma OR bladder) AND AREA[InterventionSearch](nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538) AND AREA[LastUpdatePostDate] RANGE[2022-05-13,MAX] AND AREA[Phase](PHASE2 OR PHASE3 OR PHASE4 OR NA)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(nivolumab* OR BMS-936558 OR (BMS 936558) OR BMS936558 OR MDX-1106 OR (MDX 1106) OR MDX1106 OR ONO-4538 OR (ONO 4538) OR ONO4538) AND (urothelial* OR (transitional cell carcinoma) OR bladder*)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
urothelial [Contain all of these terms] / nivolumab, BMS-936558, BMS936558, MDX-1106, MDX1106, ONO-4538, ONO4538 [Contain any of these terms]
bladder [Contain all of these terms] / nivolumab, BMS-936558, BMS936558, MDX-1106, MDX1106, ONO-4538, ONO4538 [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CA209-274

I Anhang B.1 Morbidität

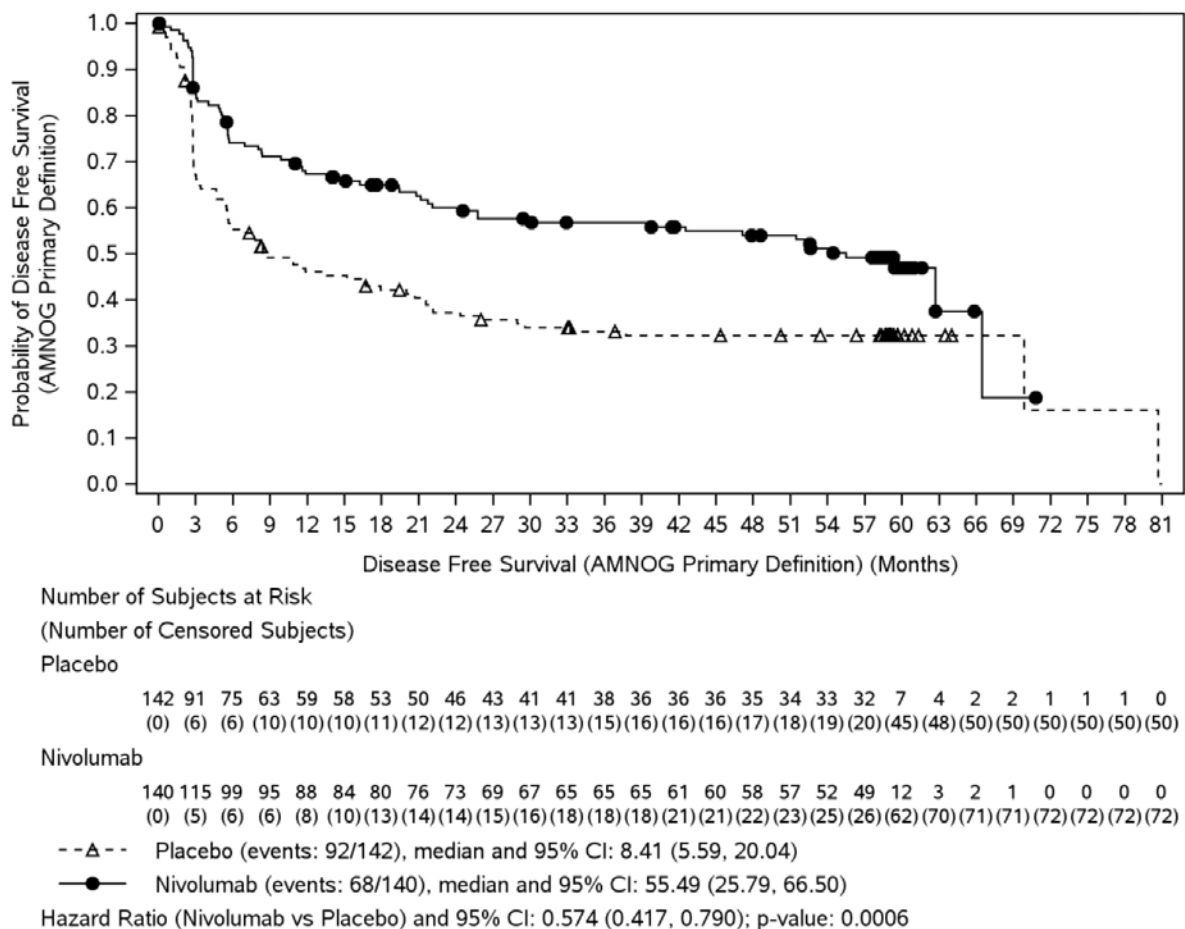
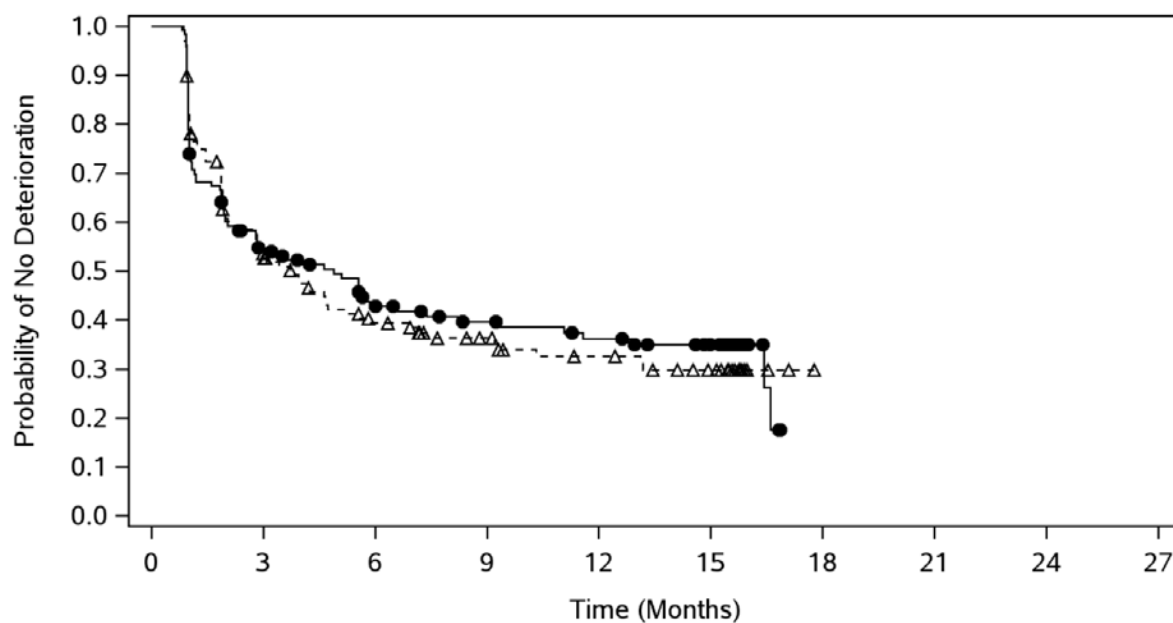


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der Studie CA209-274



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

128	64	42	31	24	17	0	0	0	0
(0)	(6)	(12)	(20)	(24)	(29)	(46)	(46)	(46)	(46)

Nivolumab

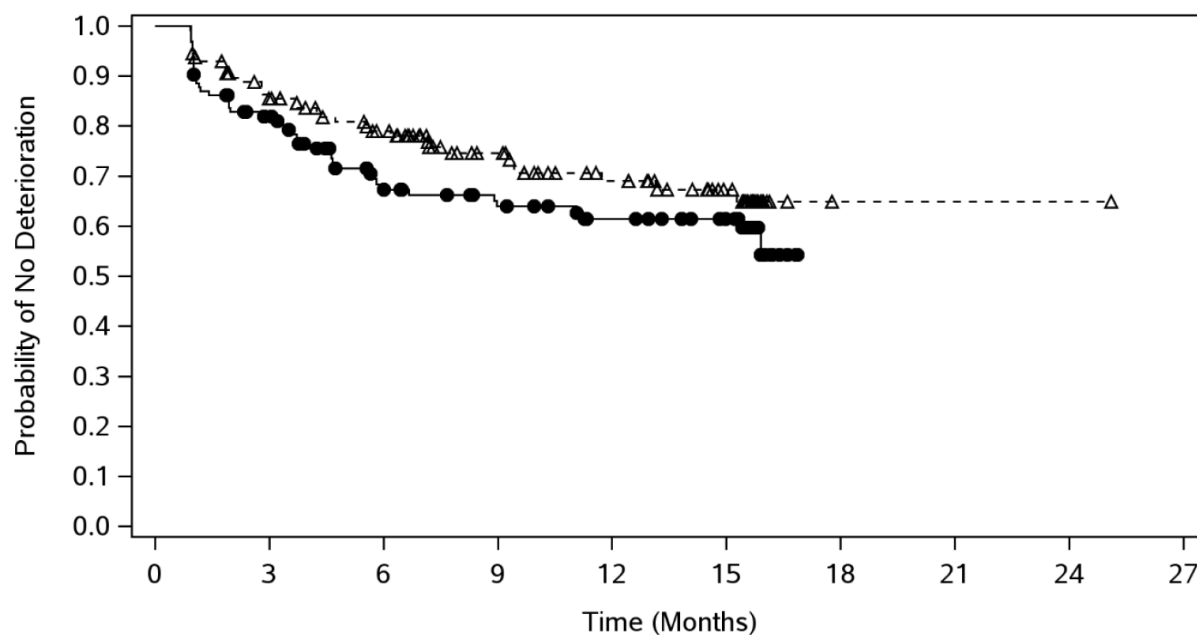
123	62	44	36	31	24	0	0	0	0
(0)	(5)	(11)	(16)	(18)	(24)	(46)	(46)	(46)	(46)

--△-- Placebo (events: 82/128), median and 95% CI: 3.78 (2.50, 5.19)

—●— Nivolumab (events: 77/123), median and 95% CI: 4.90 (2.04, 7.39)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.972 (0.708, 1.334)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

128	100	81	59	44	30	1	1	1	0
(0)	(10)	(22)	(40)	(51)	(64)	(92)	(92)	(92)	(93)

Nivolumab

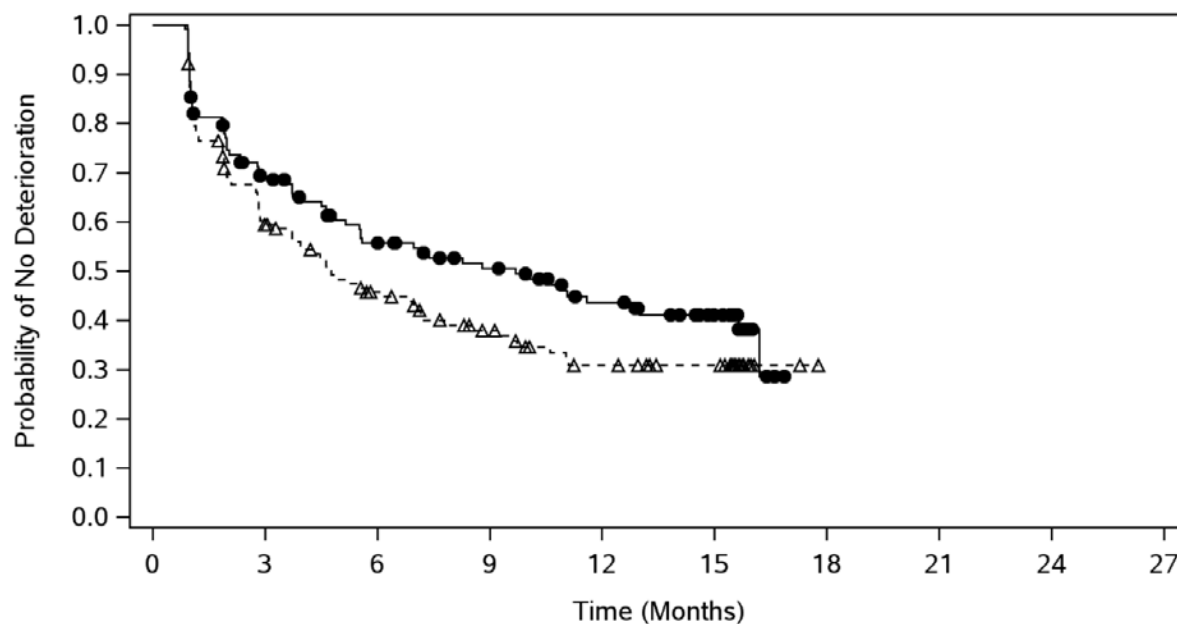
123	92	65	55	47	39	0	0	0	0
(0)	(9)	(22)	(28)	(34)	(42)	(79)	(79)	(79)	(79)

--△-- Placebo (events: 35/128), median and 95% CI: N.A.

—●— Nivolumab (events: 44/123), median and 95% CI: N.A. (15.41, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 1.347 (0.862, 2.104)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

128	72	50	35	24	19	0	0	0	0
(0)	(5)	(11)	(18)	(23)	(28)	(47)	(47)	(47)	(47)

Nivolumab

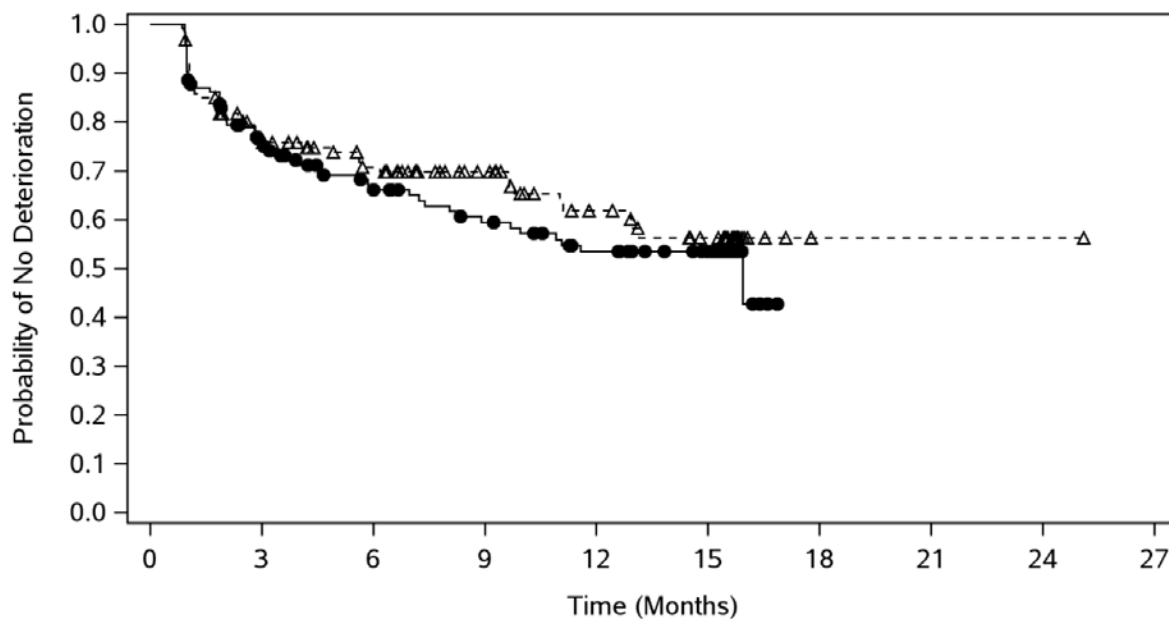
123	78	59	48	36	25	0	0	0	0
(0)	(7)	(12)	(18)	(24)	(33)	(56)	(56)	(56)	(56)

--△-- Placebo (events: 81/128), median and 95% CI: 4.76 (3.25, 7.16)

—●— Nivolumab (events: 67/123), median and 95% CI: 9.69 (5.16, 15.64)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.748 (0.539, 1.039)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

127	88	69	51	35	26	1	1	1	0
(0)	(10)	(23)	(40)	(51)	(57)	(82)	(82)	(82)	(83)

Nivolumab

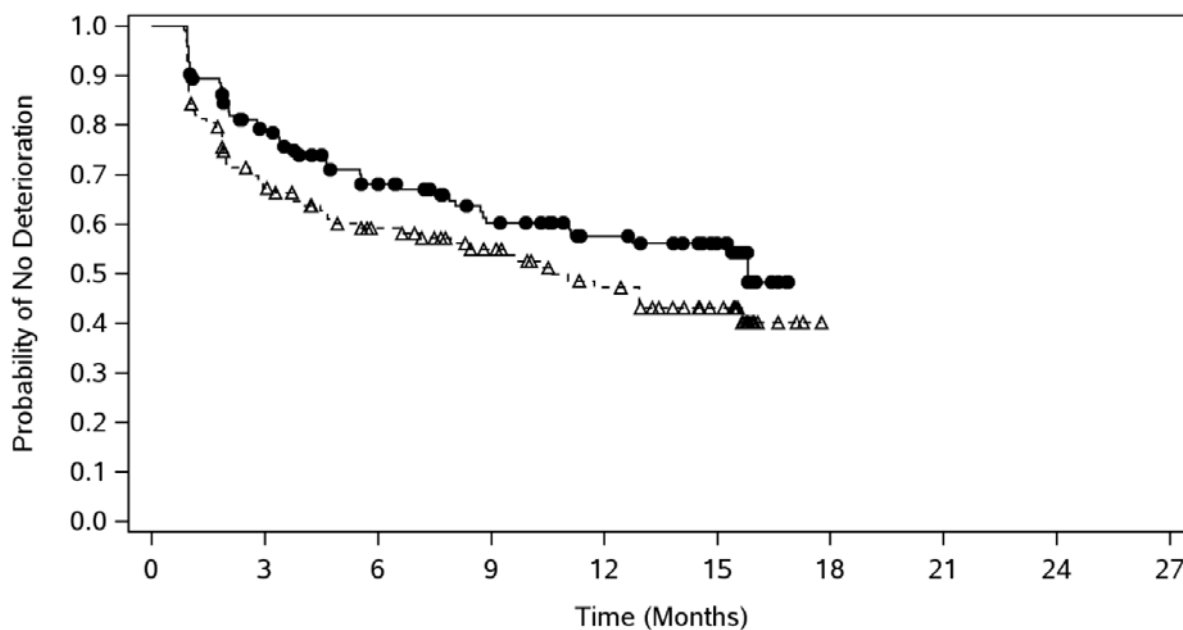
123	82	65	53	42	33	0	0	0	0
(0)	(11)	(20)	(25)	(31)	(40)	(72)	(72)	(72)	(72)

--△-- Placebo (events: 44/127), median and 95% CI: N.A. (12.91, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 51/123), median and 95% CI: 15.93 (8.90, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 1.166 (0.776, 1.751)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

128	80	60	47	35	22	0	0	0	0
(0)	(7)	(18)	(27)	(33)	(43)	(64)	(64)	(64)	(64)

Nivolumab

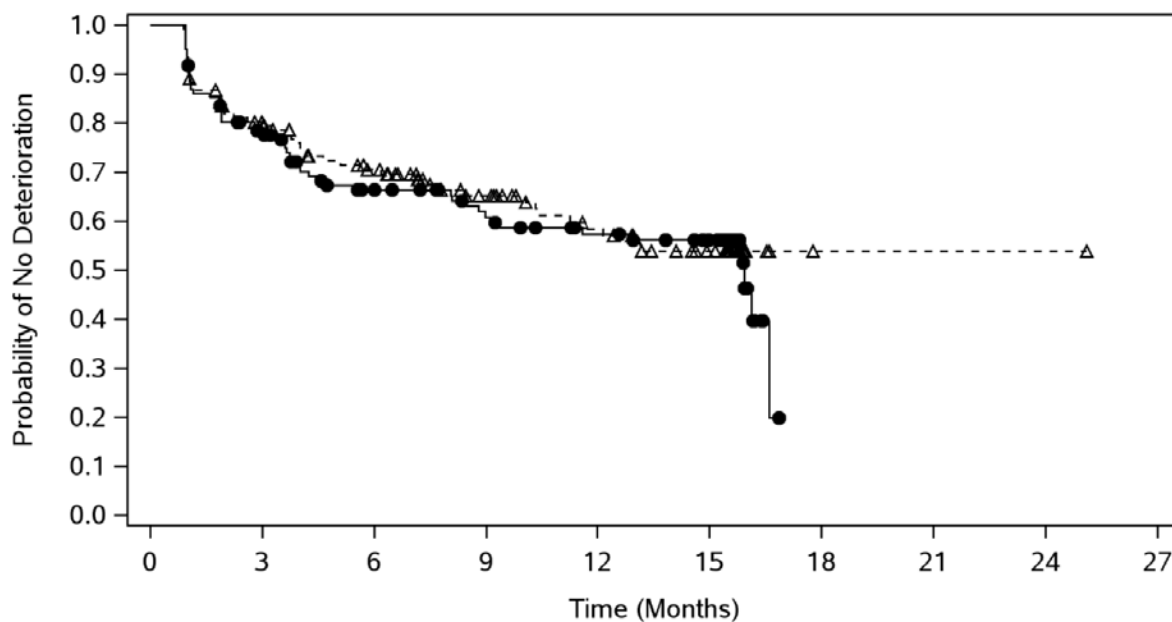
123	89	69	52	41	32	0	0	0	0
(0)	(9)	(17)	(27)	(36)	(44)	(74)	(74)	(74)	(74)

--△-- Placebo (events: 64/128), median and 95% CI: 10.61 (5.49, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 49/123), median and 95% CI: 15.80 (11.07, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.723 (0.494, 1.058)

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

128	96	75	55	42	29	1	1	1	0
(0)	(7)	(17)	(32)	(40)	(50)	(78)	(78)	(78)	(79)

Nivolumab

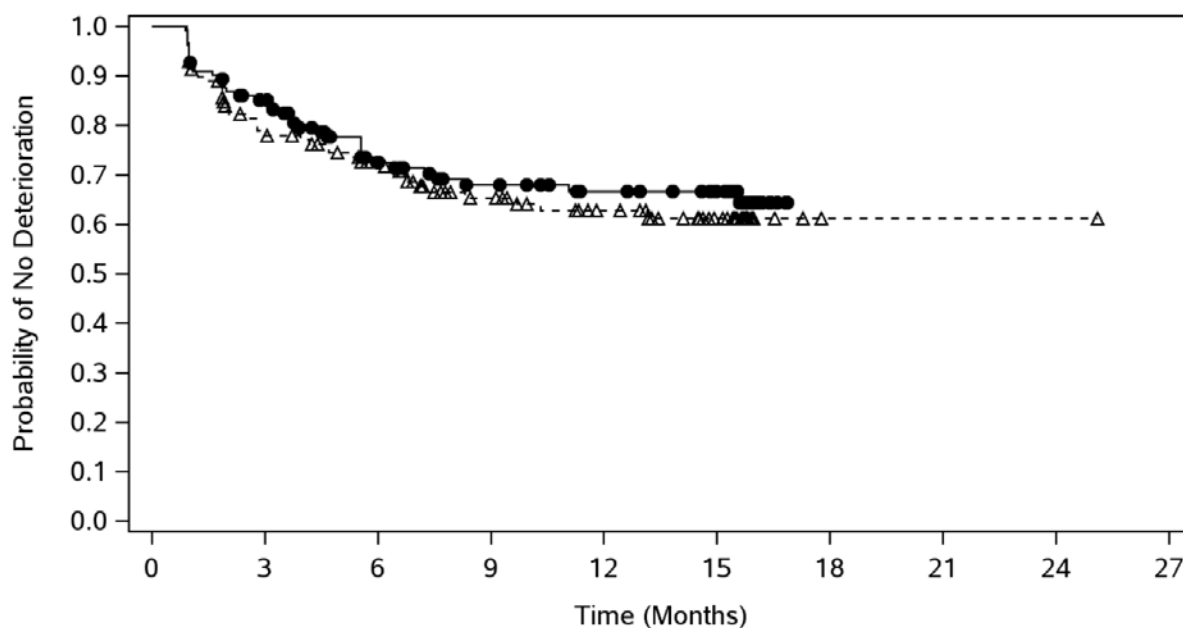
122	87	66	55	47	39	0	0	0	0
(0)	(8)	(17)	(23)	(28)	(35)	(70)	(70)	(70)	(70)

--△-- Placebo (events: 49/128), median and 95% CI: N.A. (11.24, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 52/122), median and 95% CI: 15.93 (9.23, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 1.144 (0.767, 1.707)

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

127	91	75	54	43	29	1	1	1	0
(0)	(9)	(18)	(33)	(42)	(55)	(83)	(83)	(83)	(84)

Nivolumab

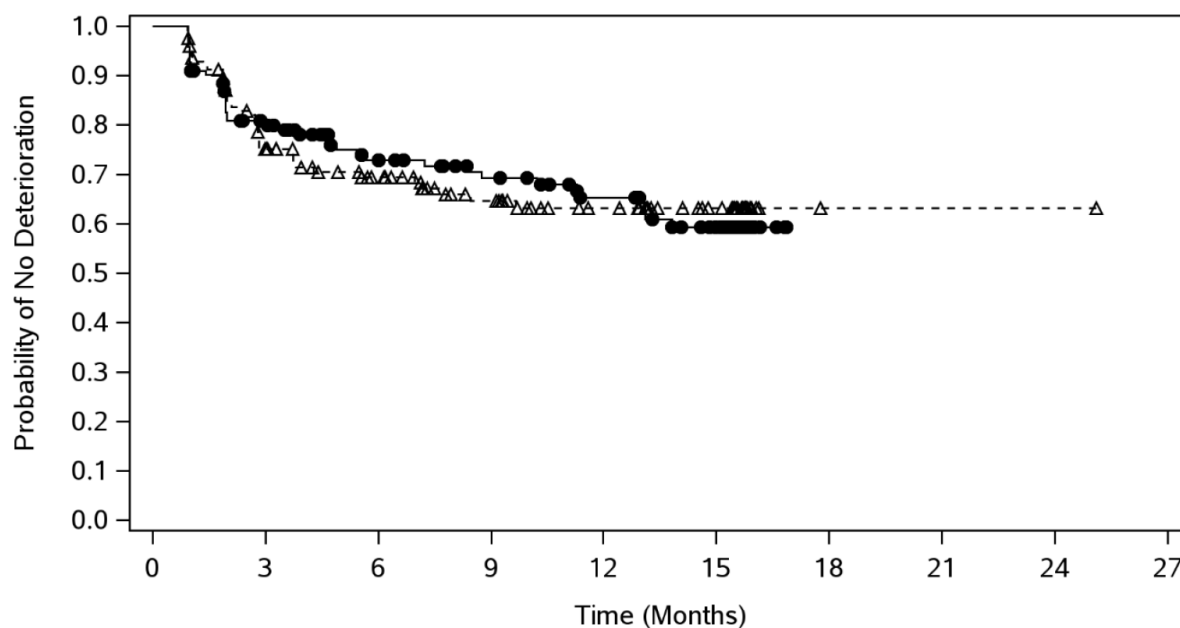
122	95	70	56	48	42	0	0	0	0
(0)	(9)	(22)	(31)	(38)	(44)	(85)	(85)	(85)	(85)

--△-- Placebo (events: 43/127), median and 95% CI: N.A.

—●— Nivolumab (events: 37/122), median and 95% CI: N.A.

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.877 (0.564, 1.363)

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

127	86	66	49	36	24	1	1	1	0
(0)	(11)	(25)	(38)	(50)	(62)	(85)	(85)	(85)	(86)

Nivolumab

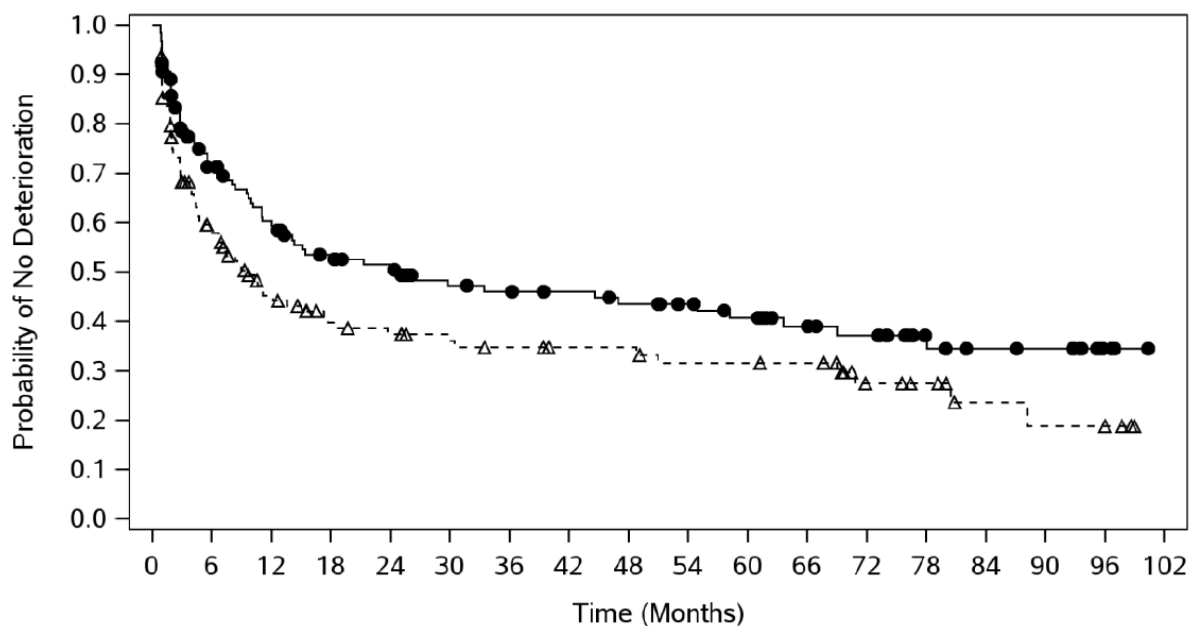
122	88	68	57	47	34	0	0	0	0
(0)	(10)	(23)	(31)	(38)	(47)	(81)	(81)	(81)	(81)

--△-- Placebo (events: 41/127), median and 95% CI: N.A.

—●— Nivolumab (events: 41/122), median and 95% CI: N.A. (13.83, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.951 (0.614, 1.472)

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

129	65	44	34	31	27	25	23	23	20	20	19	11	9	5	4	4	0
(0)	(13)	(20)	(25)	(26)	(29)	(30)	(32)	(32)	(33)	(33)	(34)	(40)	(42)	(45)	(45)	(45)	(49)

Nivolumab

127	80	65	54	50	42	40	38	35	32	28	23	20	14	11	10	3	0
(0)	(12)	(15)	(19)	(21)	(25)	(26)	(28)	(29)	(32)	(34)	(38)	(40)	(46)	(48)	(49)	(56)	(59)

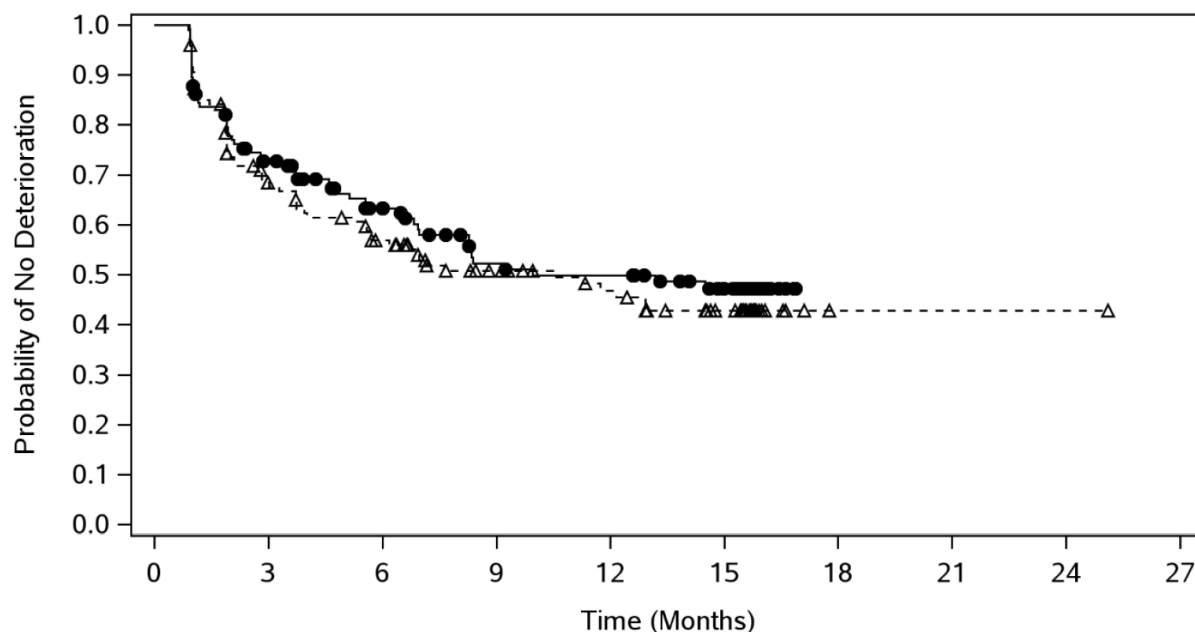
--△-- Placebo (events: 80/129), median and 95% CI: 9.43 (5.88, 17.25)

—●— Nivolumab (events: 68/127), median and 95% CI: 25.13 (12.02, 63.61)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.625 (0.449, 0.869)

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand in der Studie CA209-274 (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

I Anhang B.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität



Number of Subjects at Risk
(Number of Censored Subjects)

Placebo

127	79	61	43	35	24	1	1	1	0
(0)	(9)	(14)	(26)	(31)	(39)	(62)	(62)	(62)	(63)

Nivolumab

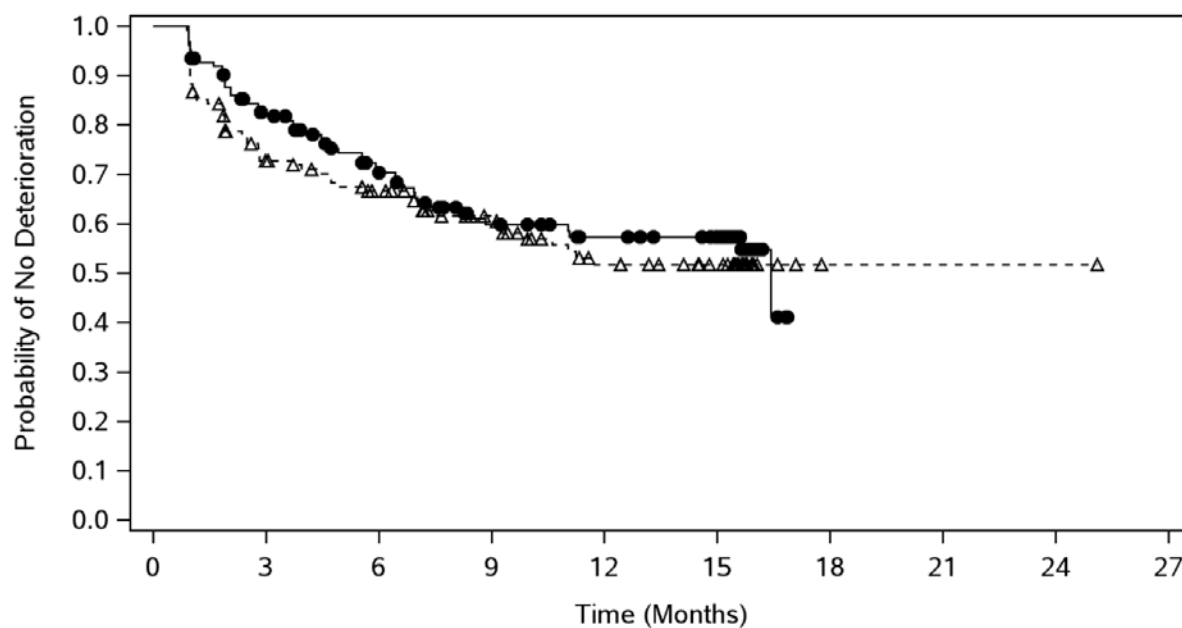
123	83	63	45	42	31	0	0	0	0
(0)	(7)	(17)	(25)	(26)	(35)	(66)	(66)	(66)	(66)

--△-- Placebo (events: 64/127), median and 95% CI: 10.51 (5.59, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 57/123), median and 95% CI: 9.95 (6.93, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.942 (0.655, 1.355)

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

128	85	71	55	38	30	1	1	1	0
(0)	(9)	(16)	(27)	(36)	(44)	(73)	(73)	(73)	(74)

Nivolumab

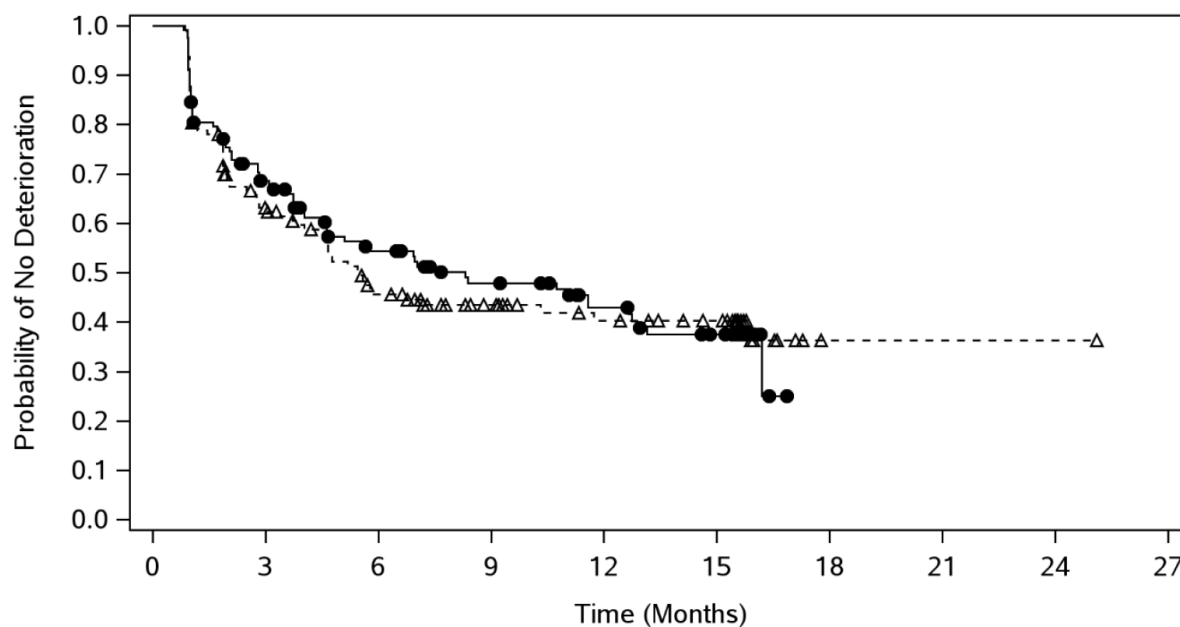
123	92	72	52	44	38	0	0	0	0
(0)	(9)	(18)	(27)	(33)	(39)	(75)	(75)	(75)	(75)

--△-- Placebo (events: 54/128), median and 95% CI: N.A. (9.20, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 48/123), median and 95% CI: 16.43 (8.84, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.843 (0.570, 1.249)

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion n der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

128	73	47	33	25	20	1	1	1	0
(0)	(9)	(16)	(28)	(34)	(39)	(57)	(57)	(57)	(58)

Nivolumab

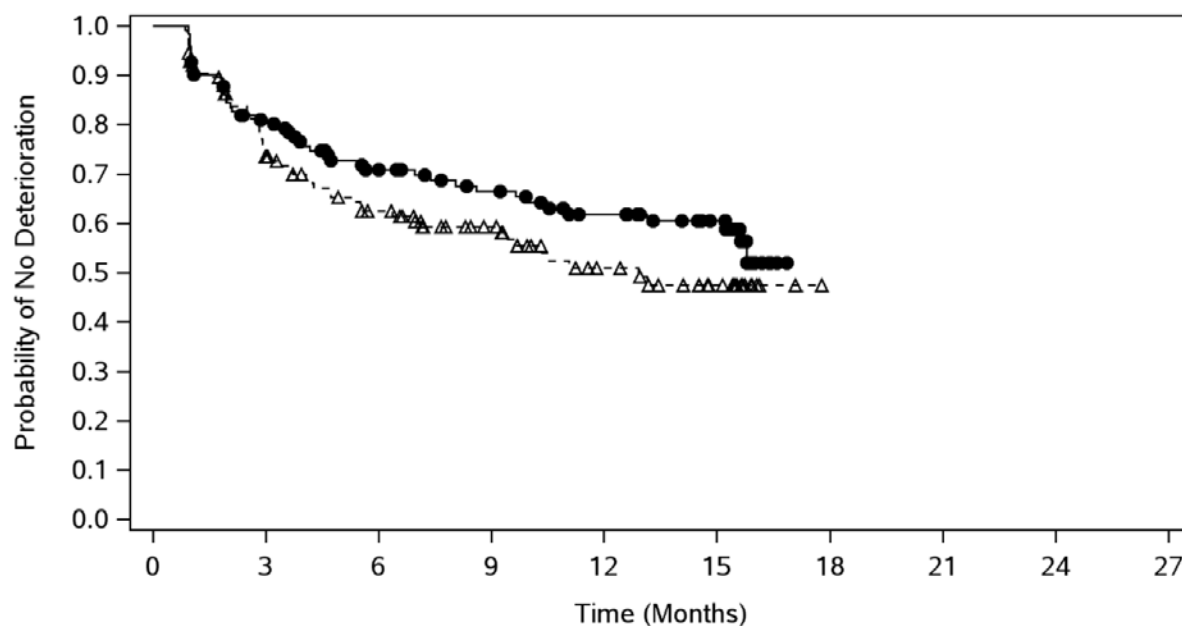
123	76	54	43	33	25	0	0	0	0
(0)	(9)	(16)	(21)	(27)	(31)	(55)	(55)	(55)	(55)

--△-- Placebo (events: 70/128), median and 95% CI: 5.55 (4.04, 11.73)

—●— Nivolumab (events: 68/123), median and 95% CI: 8.31 (4.63, 12.75)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.925 (0.657, 1.303)

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

127	85	64	48	31	20	0	0	0	0
(0)	(10)	(19)	(32)	(43)	(52)	(72)	(72)	(72)	(72)

Nivolumab

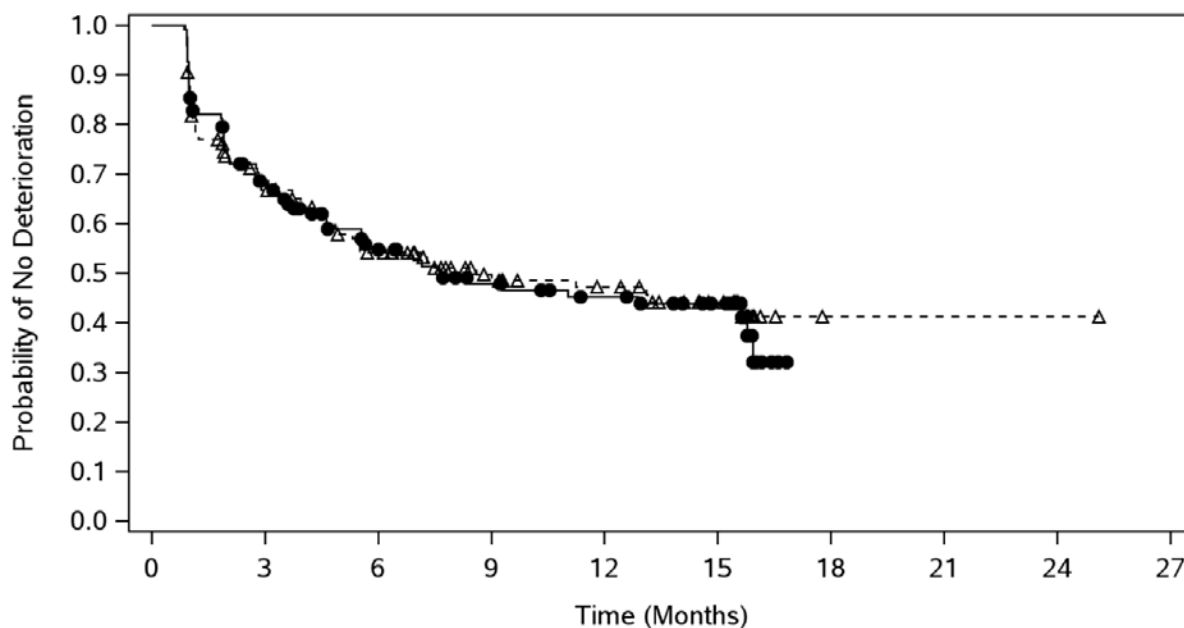
123	93	70	60	49	39	0	0	0	0
(0)	(7)	(19)	(25)	(32)	(41)	(77)	(77)	(77)	(77)

--△-- Placebo (events: 55/127), median and 95% CI: 12.91 (7.16, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 46/123), median and 95% CI: N.A. (15.24, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.780 (0.525, 1.158)

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

127	78	58	40	33	22	1	1	1	0
(0)	(8)	(14)	(28)	(33)	(42)	(62)	(62)	(62)	(63)

Nivolumab

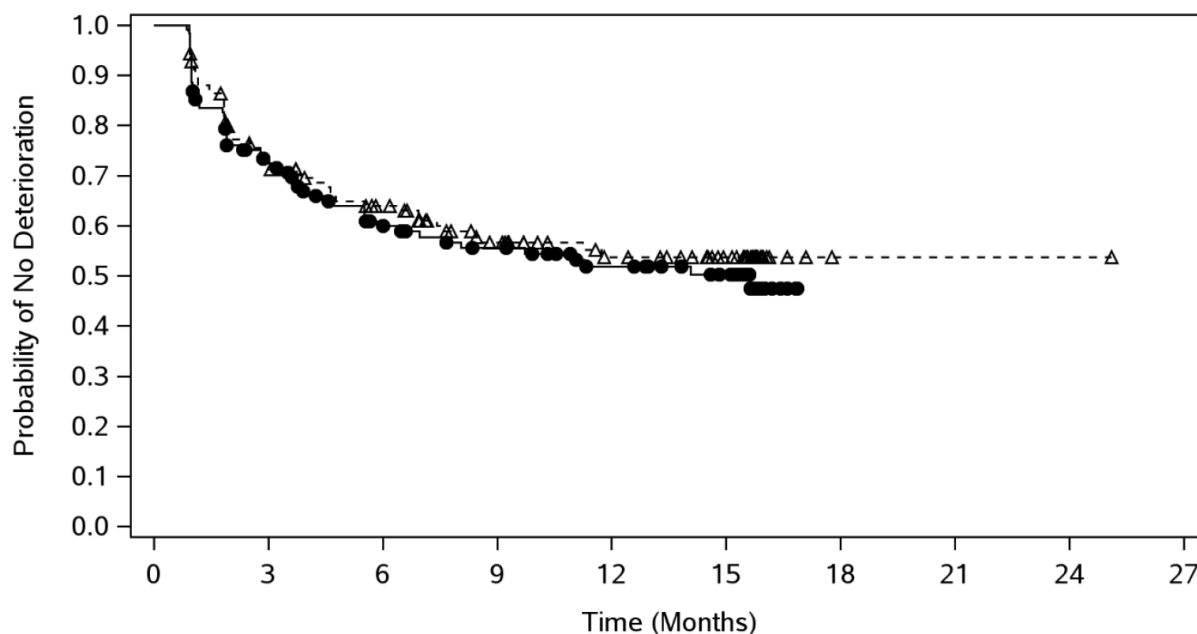
123	75	51	39	33	26	0	0	0	0
(0)	(10)	(20)	(26)	(30)	(36)	(59)	(59)	(59)	(59)

--△-- Placebo (events: 64/127), median and 95% CI: 8.61 (4.86, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 64/123), median and 95% CI: 7.66 (4.67, 15.77)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 1.006 (0.708, 1.429)

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Number of Subjects at Risk
(Number of Censored Subjects)

Placebo

126	83	67	48	36	26	1	1	1	0
(0)	(8)	(16)	(28)	(38)	(48)	(73)	(73)	(73)	(74)

Nivolumab

122	80	59	49	39	31	0	0	0	0
(0)	(9)	(18)	(23)	(30)	(37)	(67)	(67)	(67)	(67)

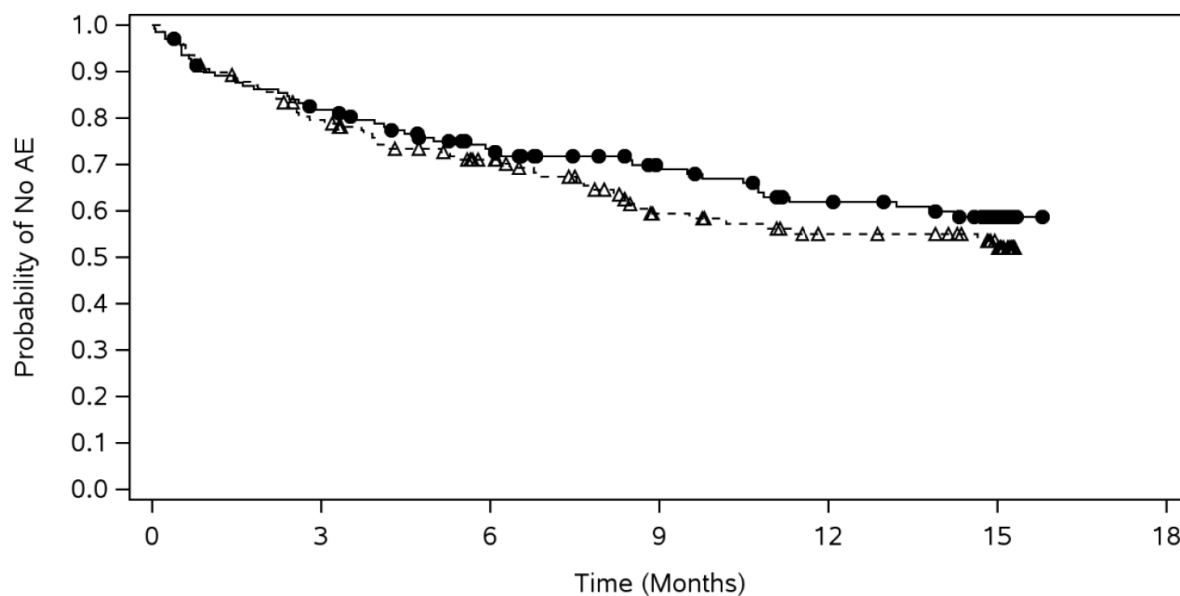
--△-- Placebo (events: 52/126), median and 95% CI: N.A. (7.56, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 55/122), median and 95% CI: 15.64 (6.47, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 1.060 (0.723, 1.553)

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion in der Studie CA209-274 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

I Anhang B.3 Nebenwirkungen



Number of Subjects at Risk
(Number of Censored Subjects)
Placebo

139 (0)	107 (4)	83 (17)	55 (33)	45 (39)	35 (48)	0 (82)
------------	------------	------------	------------	------------	------------	-----------

Nivolumab

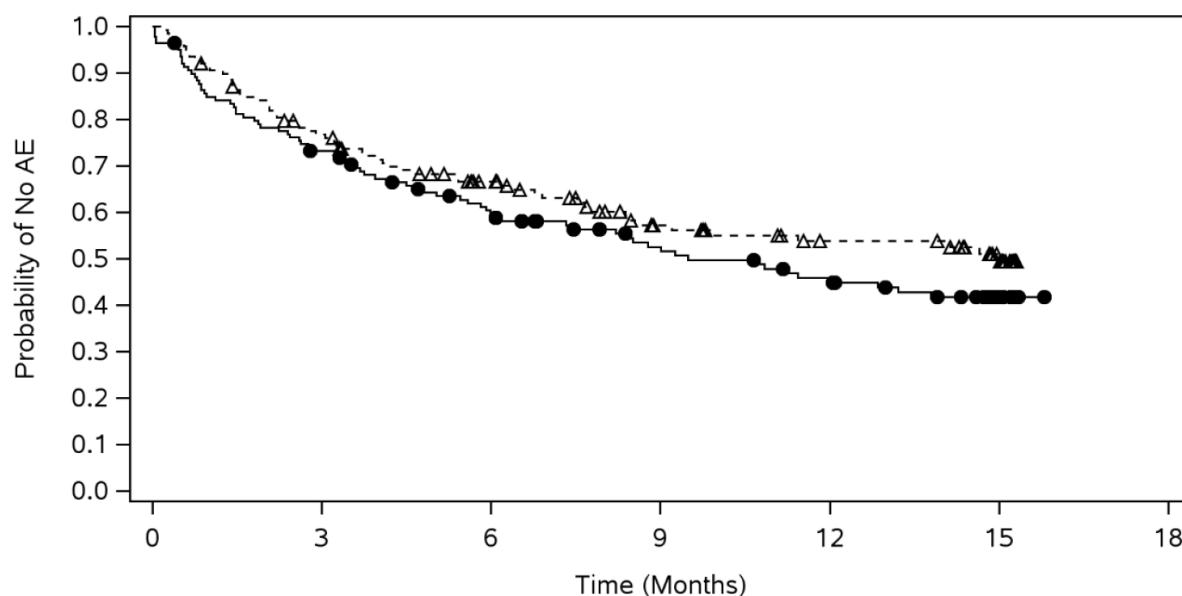
139 (0)	111 (3)	91 (12)	72 (27)	60 (31)	34 (54)	0 (88)
------------	------------	------------	------------	------------	------------	-----------

--△-- Placebo (events: 57/139), median and 95% CI: N.A. (9.53, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 51/139), median and 95% CI: N.A. (14.23, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.827 (0.566, 1.209)

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs in der Studie CA209-274



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

139	103	78	53	43	32	0
(0)	(4)	(16)	(31)	(38)	(47)	(78)

Nivolumab

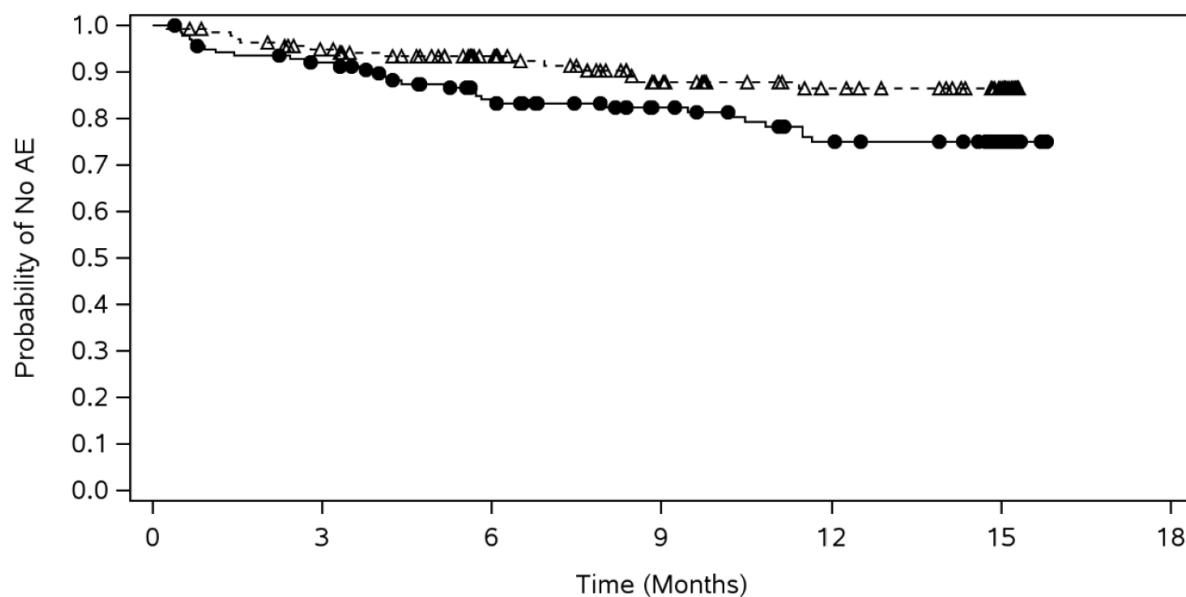
139	100	77	56	47	24	0
(0)	(2)	(7)	(20)	(22)	(41)	(65)

--△-- Placebo (events: 61/139), median and 95% CI: 15.01 (8.41, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 74/139), median and 95% CI: 9.49 (6.11, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 1.230 (0.875, 1.728)

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs in der Studie CA209-274



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

139	125	101	71	58	43	0
(0)	(7)	(29)	(54)	(66)	(81)	(124)

Nivolumab

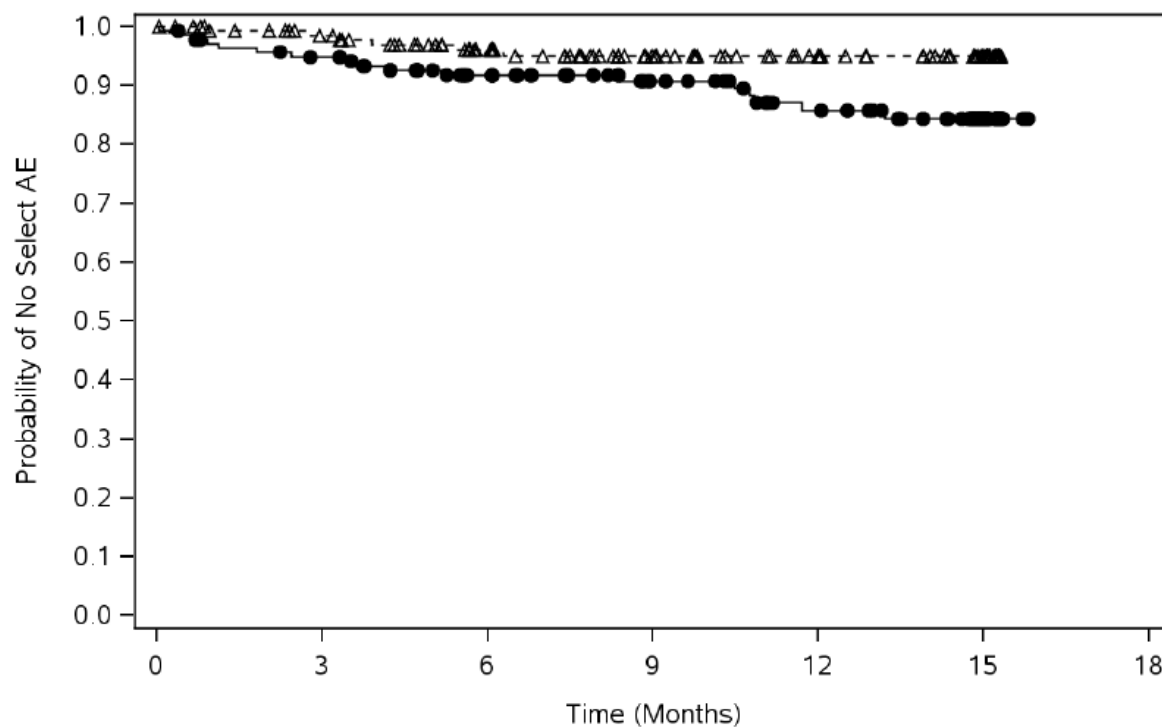
139	124	100	82	70	44	0
(0)	(4)	(17)	(34)	(39)	(65)	(109)

--△-- Placebo (events: 15/139), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

—●— Nivolumab (events: 30/139), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 1.943 (1.045, 3.616)

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie CA209-274



Number of Subjects at Risk

Placebo

139 125 101 72 55 37 0

Nivolumab

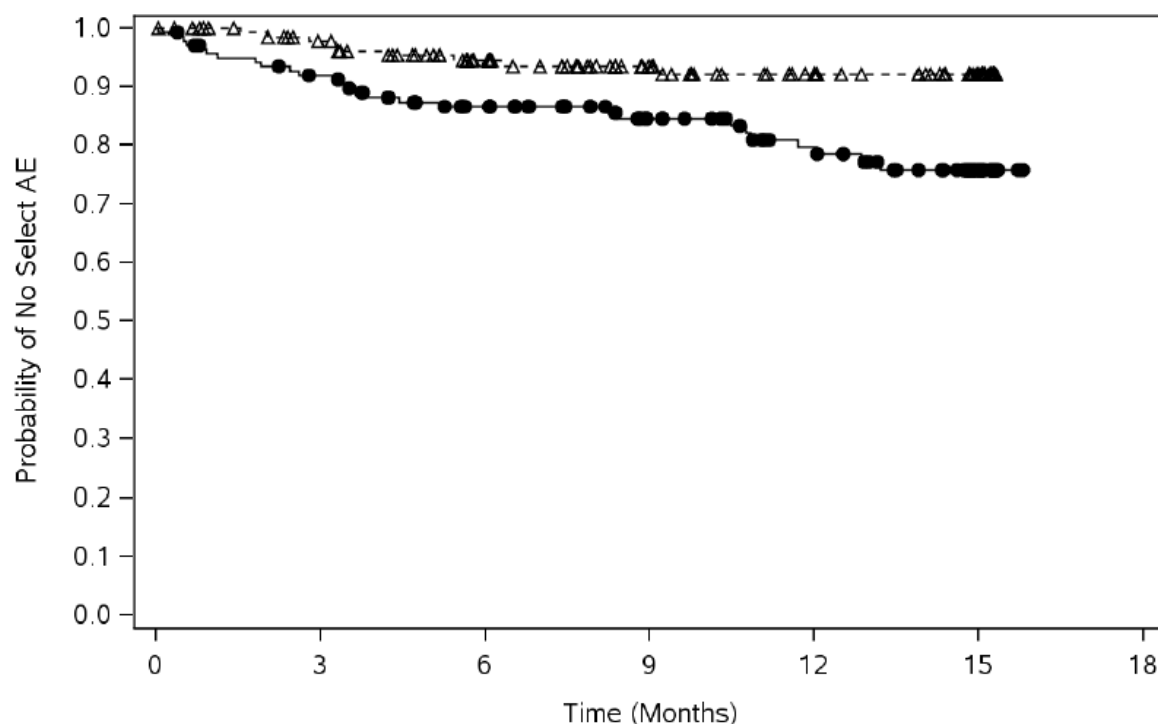
139 127 106 82 67 35 0

--△-- Placebo (events: 6/139), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

—●— Nivolumab (events: 17/139), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Placebo) and 95% CI: 2.643 (1.040, 6.715)

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs in der Studie CA209-274 (Datenschnitt 17.07.2020)



Number of Subjects at Risk

Placebo

139 124 100 71 54 37 0

Nivolumab

139 123 103 78 63 31 0

--▲-- Placebo (events: 9/139), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

—●— Nivolumab (events: 27/139), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Placebo) and 95% CI: 2.886 (1.355, 6.144)

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs in der Studie CA209-274 (Datenschnitt 17.07.2020)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo
(mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt 06.01.2025)		
Gesamtrate UEs^c	138 (99,3)	133 (95,7)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	85 (61,2)	81 (58,3)
DIARRHOEA	44 (31,7)	35 (25,2)
NAUSEA	27 (19,4)	21 (15,1)
CONSTIPATION	21 (15,1)	25 (18,0)
ABDOMINAL PAIN	13 (9,4)	17 (12,2)
VOMITING	11 (7,9)	16 (11,5)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	77 (55,4)	64 (46,0)
FATIGUE	37 (26,6)	32 (23,0)
ASTHENIA	19 (13,7)	5 (3,6)
OEDEMA PERIPHERAL	14 (10,1)	9 (6,5)
PYREXIA	11 (7,9)	16 (11,5)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	10 (7,2)	5 (3,6)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	77 (55,4)	45 (32,4)
PRURITUS	39 (28,1)	19 (13,7)
RASH	23 (16,5)	16 (11,5)
DRY SKIN	13 (9,4)	8 (5,8)
INVESTIGATIONS	67 (48,2)	52 (37,4)
BLOOD CREATININE INCREASED	19 (13,7)	20 (14,4)
LIPASE INCREASED	19 (13,7)	10 (7,2)
AMYLASE INCREASED	12 (8,6)	12 (8,6)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	11 (7,9)	8 (5,8)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	8 (5,8)	10 (7,2)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	66 (47,5)	72 (51,8)
URINARY TRACT INFECTION	34 (24,5)	32 (23,0)
NASOPHARYNGITIS	12 (8,6)	11 (7,9)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	11 (7,9)	10 (7,2)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	58 (41,7)	56 (40,3)
BACK PAIN	20 (14,4)	18 (12,9)
ARTHRALGIA	16 (11,5)	21 (15,1)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	52 (37,4)	48 (34,5)
DECREASED APPETITE	16 (11,5)	14 (10,1)
HYPERGLYCAEMIA	9 (6,5)	13 (9,4)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo
(mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	45 (32,4)	36 (25,9)
COUGH	17 (12,2)	13 (9,4)
DYSPONOEA	13 (9,4)	10 (7,2)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	41 (29,5)	44 (31,7)
DIZZINESS	14 (10,1)	15 (10,8)
HEADACHE	13 (9,4)	13 (9,4)
ENDOCRINE DISORDERS	31 (22,3)	7 (5,0)
HYPOTHYROIDISM	20 (14,4)	4 (2,9)
HYPERTHYROIDISM	14 (10,1)	3 (2,2)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	30 (21,6)	20 (14,4)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	26 (18,7)	26 (18,7)
ANAEMIA	19 (13,7)	21 (15,1)
RENAL AND URINARY DISORDERS	23 (16,5)	25 (18,0)
VASCULAR DISORDERS	20 (14,4)	16 (11,5)
PSYCHIATRIC DISORDERS	15 (10,8)	15 (10,8)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	14 (10,1)	9 (6,5)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	13 (9,4)	23 (16,5)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	4 (2,9)	16 (11,5)
EYE DISORDERS	10 (7,2)	8 (5,8)
CARDIAC DISORDERS	8 (5,8)	18 (12,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 Anhang G übernommen c. Anders als in der Gesamtrate UEs in Tabelle 15 sind die Ereignisse der Grunderkrankung in dieser Gesamtrate enthalten. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt 06.01.2025)		
Gesamtrate SUEs^c	56 (40,3)	63 (45,3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	14 (10,1)	28 (20,1)
URINARY TRACT INFECTION	8 (5,8)	14 (10,1)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	9 (6,5)	20 (14,4)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	4 (2,9)	16 (11,5)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	9 (6,5)	1 (0,7)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	7 (5,0)	5 (3,6)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	6 (4,3)	12 (8,6)
RENAL AND URINARY DISORDERS	5 (3,6)	8 (5,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 Anhang G übernommen c. Anders als in der Gesamtrate SUEs in Tabelle 15 sind die Ereignisse der Grunderkrankung in dieser Gesamtrate enthalten. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt 06.01.2025)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	76 (54,7)	67 (48,2)
INVESTIGATIONS	20 (14,4)	8 (5,8)
LIPASE INCREASED	11 (7,9)	1 (0,7)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	17 (12,2)	29 (20,9)
URINARY TRACT INFECTION	11 (7,9)	15 (10,8)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	10 (7,2)	8 (5,8)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	10 (7,2)	3 (2,2)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	8 (5,8)	17 (12,2)
RENAL AND URINARY DISORDERS	8 (5,8)	9 (6,5)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	7 (5,0)	19 (13,7)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	3 (2,2)	15 (10,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 Anhang G übernommen c. Anders als in der Gesamtrate schwere UEs in Tabelle 15 sind die Ereignisse der Grunderkrankung in dieser Gesamtrate enthalten. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo
(mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt 06.01.2025)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	32 (23,0)	18 (12,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (5,0)	1 (0,7)
Pneumonitis	5 (3,6)	1 (0,7)
Immune-mediated lung disease	1 (0,7)	0 (0)
Interstitial lung disease	1 (0,7)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	4 (2,9)	4 (2,9)
Colitis	1 (0,7)	2 (1,4)
Diarrhoea	1 (0,7)	0 (0)
Intestinal obstruction	1 (0,7)	0 (0)
Nausea	1 (0,7)	0 (0)
Pancreatitis	1 (0,7)	1 (0,7)
Abdominal pain	0 (0)	1 (0,7)
Necrotising oesophagitis	0 (0)	1 (0,7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (2,9)	0 (0)
Granuloma annulare	1 (0,7)	0 (0)
Pemphigoid	1 (0,7)	0 (0)
Rash	1 (0,7)	0 (0)
Urticaria	1 (0,7)	0 (0)
Investigations	3 (2,2)	2 (1,4)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,7)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,7)	0 (0)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0,7)	0 (0)
Blood creatinine increased	1 (0,7)	1 (0,7)
Transaminases increased	1 (0,7)	0 (0)
Amylase increased	0 (0)	1 (0,7)
Blood urea increased	0 (0)	1 (0,7)
Lipase increased	0 (0)	1 (0,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (2,2)	0 (0)
Autoimmune myositis	1 (0,7)	0 (0)
Myositis	1 (0,7)	0 (0)
Sacroiliitis	1 (0,7)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2,2)	4 (2,9)
Colon cancer	1 (0,7)	0 (0)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo
(mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
Malignant neoplasm progression	1 (0,7)	2 (1,4)
Recurrent cancer	1 (0,7)	0 (0)
Metastases to central nervous system	0 (0)	1 (0,7)
Rectal cancer	0 (0)	1 (0,7)
Nervous system disorders	3 (2,2)	1 (0,7)
Balance disorder	1 (0,7)	0 (0)
Demyelination	1 (0,7)	0 (0)
Headache	1 (0,7)	0 (0)
Myasthenia gravis	1 (0,7)	0 (0)
Neurotoxicity	1 (0,7)	0 (0)
Ischaemic cerebral infarction	0 (0)	1 (0,7)
General disorders and administration site conditions	2 (1,4)	1 (0,7)
Fatigue	1 (0,7)	1 (0,7)
Granuloma	1 (0,7)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	2 (1,4)	0 (0)
Hepatic failure	1 (0,7)	0 (0)
Liver injury	1 (0,7)	0 (0)
Infections and infestations	2 (1,4)	2 (1,4)
Skin infection	1 (0,7)	0 (0)
Urinary tract infection	1 (0,7)	0 (0)
Sepsis	0 (0)	1 (0,7)
Septic shock	0 (0)	1 (0,7)
Renal and urinary disorders	2 (1,4)	2 (1,4)
Acute kidney injury	1 (0,7)	1 (0,7)
Immune-mediated nephritis	1 (0,7)	0 (0)
Chronic kidney disease	0 (0)	1 (0,7)
Cardiac disorders	1 (0,7)	1 (0,7)
Immune-mediated myocarditis	1 (0,7)	0 (0)
Atrioventricular block complete	0 (0)	1 (0,7)
Eye disorders	1 (0,7)	0 (0)
Uveitis	1 (0,7)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0,7)	1 (0,7)
Diabetes mellitus	1 (0,7)	0 (0)
Hyperglycaemia	0 (0)	1 (0,7)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo
 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
SOC^a PT^a		
a. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 Anhang G übernommen b. Anders als in der Gesamtrate Abbrüche wegen UEs in Tabelle 15 sind die Ereignisse der Grunderkrankung in dieser Gesamtrate enthalten. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Ergebnisse zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs

Tabelle 24: Kategorien immunvermittelter UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Kategorie ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt 17.07.2020)		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	108 (77,7)	80 (57,6)
ENDOCRINE AES	29 (20,9)	10 (7,2)
GASTROINTESTINAL AES	43 (30,9)	36 (25,9)
HEPATIC AES	22 (15,8)	17 (12,2)
PULMONARY AES	11 (7,9)	5 (3,6)
RENAL AES	25 (18,0)	21 (15,1)
SKIN AES	68 (48,9)	37 (26,6)
HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	7 (5,0)	2 (1,4)
a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]). b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 R der Erstbewertung übernommen AE: Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Kategorien immunvermittelter SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Kategorie ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt 17.07.2020)		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	17 (12,2)	6 (4,3)
ENDOCRINE AES	2 (1,4)	0 (0)
GASTROINTESTINAL AES	1 (0,7)	3 (2,2)
HEPATIC AES	2 (1,4)	0 (0)
PULMONARY AES	7 (5,0)	0 (0)
RENAL AES	2 (1,4)	1 (0,7)
SKIN AES	1 (0,7)	1 (0,7)
HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	2 (1,4)	1 (0,7)
a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]). b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 R der Erstbewertung übernommen [30] AE: Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

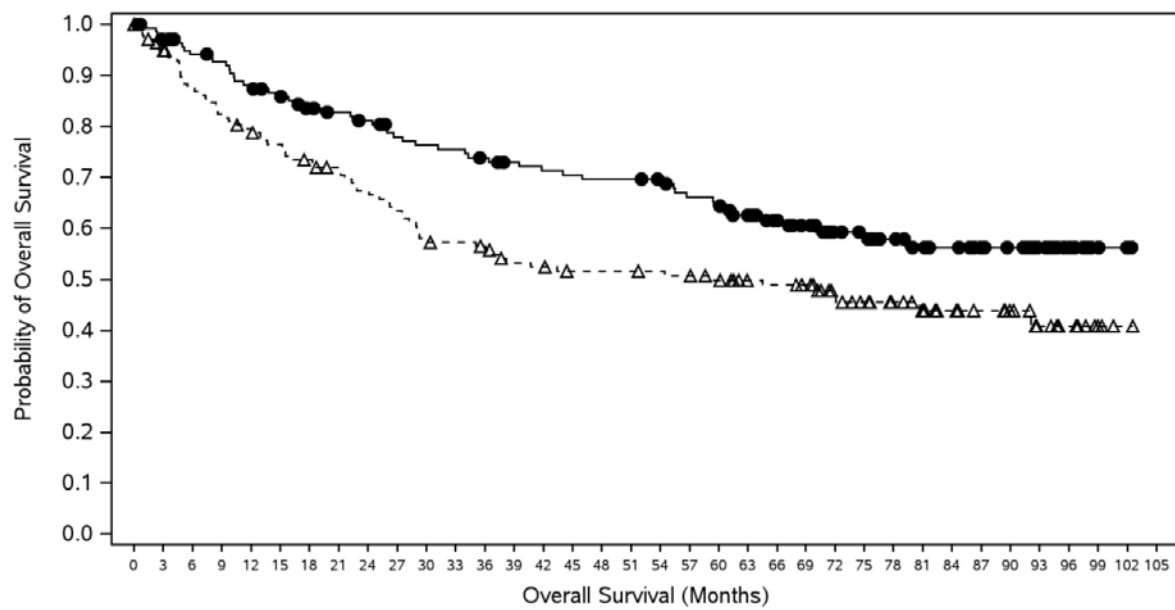
Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Kategorie ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt 17.07.2020)		
Gesamtrate immunvermittelte schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	27 (19,4)	9 (6,5)
ENDOCRINE AES	2 (1,4)	0 (0)
GASTROINTESTINAL AES	3 (2,2)	4 (2,9)
HEPATIC AES	9 (6,5)	0 (0)
PULMONARY AES	7 (5,0)	0 (0)
RENAL AES	3 (2,2)	3 (2,2)
SKIN AES	4 (2,9)	1 (0,7)
HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	1 (0,7)	1 (0,7)
a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]). b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 R der Erstbewertung übernommen [30] AE: Adverse Events; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 27: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CA209-274 (Datenschnitt 06.01.2025)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	140	n. e. [70,01; n. b.] 52 (37,1)	142	59,43 [29,14; n. b.] 72 (50,7)	0,63 [0,44; 0,90]; 0,010
a. HR und KI: Cox-Proportional Hazards-Model, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					



Number of Subjects at Risk
(Number of Censored Subjects)

Placebo

142 131 119 112 107 102 97 93 87 82 74 73 71 65 64 61 61 61 60 59 56 51 50 48 40 36 31 27 22 19 16 11 8 3 1 0
(0) (4) (6) (6) (7) (8) (9) (11) (11) (11) (11) (12) (13) (15) (15) (17) (17) (17) (18) (18) (20) (25) (25) (27) (33) (36) (41) (44) (49) (52) (55) (59) (62) (67) (69) (70)

Nivolumab

140 133 127 124 117 113 107 104 101 95 93 92 89 86 84 83 82 82 80 75 73 67 60 54 45 43 36 32 30 26 23 17 9 4 1 0
(0) (3) (5) (6) (6) (8) (11) (13) (14) (16) (16) (16) (17) (19) (19) (19) (19) (19) (21) (22) (22) (26) (32) (37) (45) (47) (53) (56) (58) (62) (65) (71) (79) (84) (87) (88)

--△-- Placebo (events: 72/142), median and 95% CI: 59.43 (29.14, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 52/140), median and 95% CI: N.A. (70.01, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.626 (0.437, 0.896); p-value: 0.0099

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CA209-274

I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In den aktuellen Fachinformationen für OPDIVO® sind folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung soll, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

OPDIVO-Infusionslösung darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

OPDIVO-Injektionslösung ist zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Es ist wichtig, das Etikett der Durchstechflasche zu prüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die richtige Formulierung (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung verabreicht werden.

OPDIVO-Injektionslösung ist nicht zur intravenösen Anwendung vorgesehen und darf nur als subkutane Injektion in den angegebenen Dosen verabreicht werden.

Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungs-management.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risiko-

minimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin sowie einen Hinweis für andere Ärzt:innen, dass der Patient/die Patientin mit Nivolumab behandelt wird.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 R, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.16
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 R, Abschnitt 3.3)	II.17
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 R, Abschnitt 3.6)	II.21
II 4 Literatur	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.16
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MIUC	muskelinvasives Urothelkarzinom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pN	pathologischer Lymphknotenstatus
pT	pathologische Tumorkategorie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TNM-Klassifikation	Klassifikation maligner Tumoren (Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen)

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 R, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 R (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Urothelkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Für die vorliegende Dossierbewertung ist folgendes Anwendungsgebiet der Fachinformationen [1,2] relevant: Nivolumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert.

Die aktuelle Dossierbewertung bezieht sich aufgrund einer Befristung des Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab vom 20.10.2022 [3] auftragsgemäß ausschließlich auf eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets: Erwachsene mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung mit Cisplatin erhalten haben. Diese Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt.

Nach Angaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sind 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.

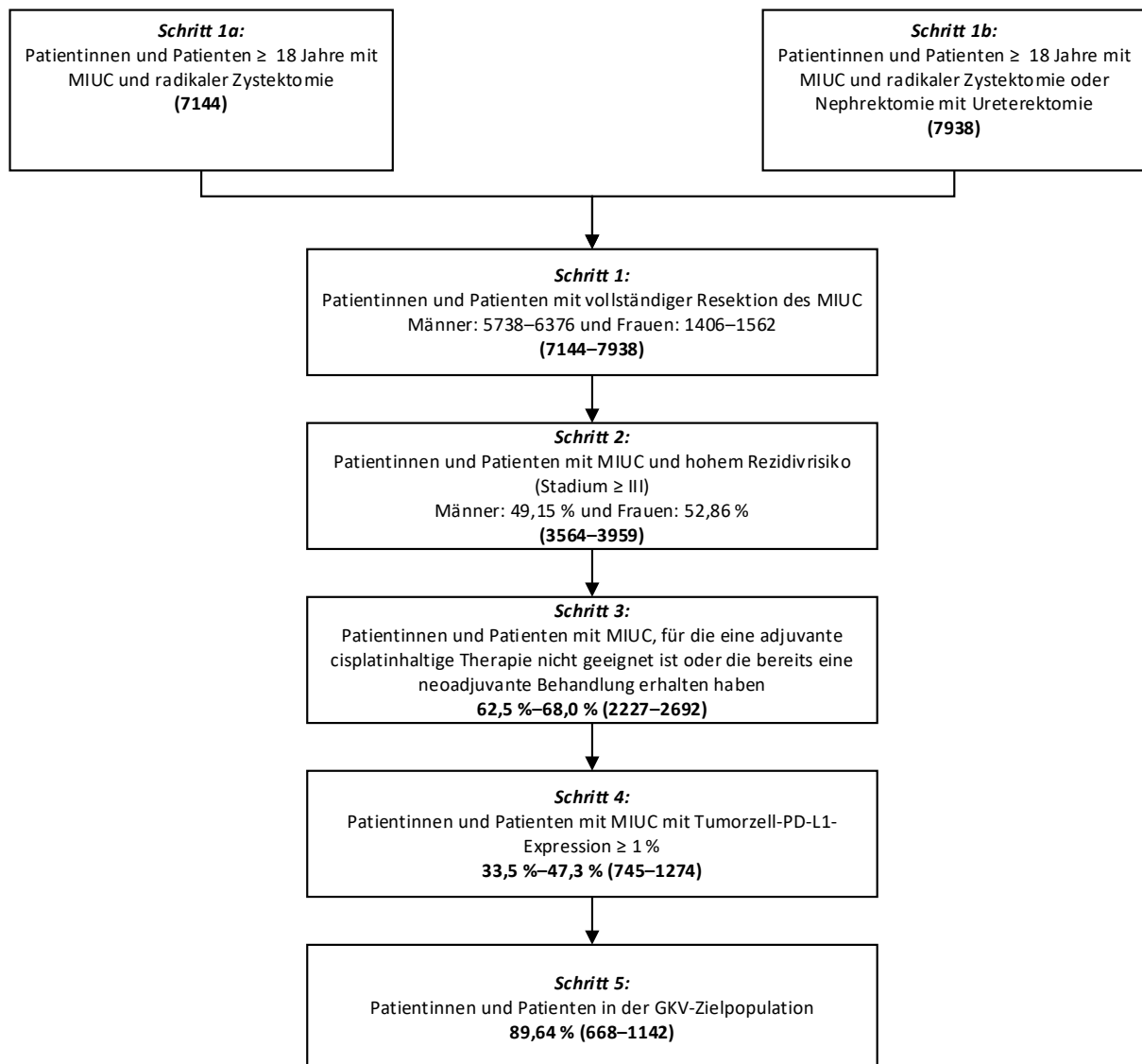
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU stand für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist, bis zur Zulassung von Nivolumab im Jahr 2022 keine alternative Therapieoption zur Verfügung. Im Hinblick auf die schlechte Prognose der Betroffenen war der therapeutische Bedarf an dieser Stelle vor Zulassung von Nivolumab entsprechend erheblich. Die Behandlungsempfehlungen für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet beschränkten sich laut pU vor der Zulassung von Nivolumab im Rahmen der Tumornachsorge auf beobachtendes Abwarten mit dem Ziel, auftretende Rezidive frühzeitig zu erkennen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Der pU orientiert sich dabei an die methodische Herleitung derselben Population in dem Verfahren zu Nivolumab aus dem Jahr 2022 [4] und zieht größtenteils aktuellere Quellen heran.



Angabe der Anzahl der Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MIUC: muskelinvasives Urothelkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion des MIUC

Der pU geht davon aus, dass eine operative Standardtherapie im Sinne einer vollständigen Resektion des MIUC in Abhängigkeit von dessen Lokalisation entweder eine radikale Zystektomie (Harnblase) oder eine Nephrektomie mit Ureterektomie (obere Harnwege) beinhaltet. Daher ermittelt er die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine radikale Zystektomie zur Behandlung eines MIUC erhalten (Schritt 1a) und zusätzlich die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren MIUC mit einer Nephrektomie mit Ureterektomie behandelt wird (Schritt 1b). Dabei geht der pU wie folgt vor:

Schritt 1a: Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit MIUC und radikaler Zystektomie

Der pU nimmt an, dass die radikale Zystektomie nahezu ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit MIUC durchgeführt wird und geht deshalb davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, welche mit einer radikalen Zystektomie behandelt werden, stellvertretend für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MIUC der Harnblase steht, welche eine radikale Resektion erhalten.

Der pU bestimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, welche eine radikale Zystektomie erhalten haben, auf Basis der Daten des Browsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) für das Jahr 2023 [5]. Gemäß § 21 des Krankenhausentgeltgesetzes werden unter anderem Datum und Art der durchgeführten Operationen und Prozeduren sowie Haupt- und Nebendiagnosen je Krankenhausfall an das InEK übermittelt [6].

Zur Berechnung der Patientenzahl zieht der pU die Fälle im Alter von ≥ 18 Jahren heran, bei denen die Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Codierungen 5-576.2, 5-576.3, 5-576.6 (radikale Zystektomie ohne Urethrektomie) sowie 5-576.4, 5-576.5 und 5-576.7 (radikale Zystektomie mit Urethrektomie) inklusiv nahezu aller Subklassifikationen vorlagen. Auf dieser Basis weist er für die untere Grenze geschlechterübergreifend eine Anzahl von 7144 Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre (5738 Männer und 1406 Frauen), bei denen im Jahr 2023 eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde.

Schritt 1b: Patientinnen und Patienten mit MIUC und radikaler Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie

Der pU nimmt an, dass Urothelkarzinome zu 90 % in der Harnblase vorkommen. Unter der Annahme, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinomen an Urothelkarzinomen sich gleich zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit MIUC in der Harnblase an der Gesamtheit aller MIUC verhält, legt er seinen Berechnungen die Annahme zugrunde, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit radikalen Zystektomien 90 % der Patientinnen und Patienten mit MIUC abbildet.

Im Umkehrschluss nimmt der pU einen Anteilswert von 10 % für Patientinnen und Patienten mit MIUC an, welche eine Nephrektomie mit Ureterektomie erhalten. Hieraus berechnet er eine Anzahl von 794 Patientinnen und Patienten. Diesen Wert addiert er zu Schritt 1a) und weist als obere Grenze eine Anzahl von 7938 Patientinnen und Patienten (6376 Männer und 1562 Frauen unter Annahme desselben Geschlechterverhältnisses wie in Schritt 1a) mit MIUC aus, welche eine radikale Zystektomie oder eine Nephrektomie mit Ureterektomie erhalten haben.

Der pU gibt als Spanne aus den Ergebnissen der Schritte 1a) und 1b) eine Anzahl von 7144 bis 7938 Patientinnen und Patienten an, die eine vollständige Resektion des MIUC im Sinne einer radikalen Zystektomie oder eine Nephrektomie und Ureterektomie erhalten haben.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit MIUC und hohem Rezidivrisiko (Stadium $\geq$ III)

Der pU zieht den Bericht „Krebs in Deutschland für 2019 / 2020“ des Robert Koch-Instituts (RKI) heran [7]. Aus diesem entnimmt er für das Harnblasenkarzinom (Code C67 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) die geschlechtsspezifischen Angaben zur Verteilung der Stadieneinteilung der Klassifikation maligner Tumoren (Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen [TNM]) bei Erstdiagnose.

Da laut pU Patientinnen und Patienten mit Stadium I in der Regel keine radikale Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie erhalten, berücksichtigt er diesen Anteil nicht und berechnet für die Stadien $\geq$ II eine neue Verteilung der Anteilswerte, sodass sich diese ausschließlich auf die Stadien II, III und IV beziehen. Dadurch ergibt sich ein Anteilswert von 49,15 % für Männer und ein Anteilswert von 52,86 % für Frauen mit hohem Rezidivrisiko (vom pU operationalisiert ab Stadium III) nach radikaler Resektion des MIUC.

Durch Übertragung der Anteilswerte auf Schritt 1 berechnet der pU eine Spanne von 3564 bis 3959 Patientinnen und Patienten (2820 bis 3134 Männer; 743 bis 826 Frauen) mit hohem Rezidivrisiko.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit MIUC, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten in diesem Schritt verweist der pU auf eine Literaturrecherche [8] eines vorheriges Verfahren zu Nivolumab in einem ähnlichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2017 [9]. Diese wurde durchgeführt, um den Anteil der Patientengruppe mit Urothelkarzinom und platinhaltiger Chemotherapie zu identifizieren. Darauf basierend legt er eine Anteilsspanne von 32,0 % bis 37,5 % für diejenigen Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Stadien pT3/pT4 zugrunde, die eine adjuvante Therapie erhalten haben und für die laut pU prinzipiell eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist.

Aus dem Dossier zu Nivolumab im Jahr 2017 [9] lässt sich entnehmen, dass die Unter- bzw. Obergrenze vom pU zugrunde gelegte Anteilsspanne (32,0 % bis 37,5 %) auf 2 Publikationen beruht: Auf Basis der monozentrischen Beobachtungsstudie von Soave et al. (2015) [10], welche 517 stationäre Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase und radikaler Zystektomie in den Jahren 1996 und 2010 in Deutschland untersucht, entnahm der pU eine Anteilsspanne von 32,0 % bis 37,5 % der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Stadien pT3/pT4, die eine adjuvante Therapie erhalten haben. Von allen Patientinnen und Patienten, für die eine Stadieneinteilung vorlag und die eine adjuvante Therapie erhalten haben (n = 91), wurden 95 % mit einer platinbasierten Therapie behandelt. Zur Bestätigung der Obergrenze lieferte der pU mit Vetterlein et al. (2016) [11] außerdem eine weitere Beobachtungsstudie, in die 224 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase und mit dem Tumorstadium T3 oder T4 und /oder mit positivem Beckenlymphknotenbefall (pN+) aus Deutschland, Österreich und Italien eingeschlossen waren. Demnach erhielten 37,5 % eine adjuvante Chemotherapie nach einer radikalen Zystektomie. Von allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden ca. 90 % mit einer cisplatinhaltigen Therapie behandelt.

Im Umkehrschluss ermittelt der pU aus der Anteilsspanne von 32,0 % bis 37,5 % Anteilswerte von 62,5 % bis 68,0 % zur Bestimmung der Anzahl an Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben. Übertragen auf das Ergebnis des vorherigen Schrittes ergeben sich somit 2227 bis 2692 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % beruft sich der pU auf 10 Studien zu Wirkstoffen vorheriger Nutzenbewertungsverfahren im Zeitraum von 2017 bis 2025 in ähnlichen Anwendungsgebieten [12-21].

Für die Untergrenze zieht der pU die Studien zu denjenigen Wirkstoffen mit einem Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens in den Jahren 2017 bis 2019 heran (4 Studien [12-15]). Anhand dieser ermittelt er für MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % einen gewichteten Mittelwert in Höhe von 33,5 % (gewichtete anhand der in den Studien jeweils eingeschlossenen Anzahl der Patientinnen und Patienten). Für die Obergrenze zieht der pU alle 10 Studien heran und ermittelt einen gewichteten Mittelwert in Höhe von 47,3 % [12-21].

Daraus ergibt sich eine Spanne von 33,5 % bis 47,3 % für die Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %. Durch Multiplikation mit dem Ergebnis aus Schritt 3 ergibt sich eine Anzahl von 745 bis 1274 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,64 % [22,23] ermittelt der pU eine Anzahl von 668 bis 1142 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU ausgewiesene Anzahl mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion des MIUC

Der pU ermittelt sämtliche Patientinnen und Patienten mit einer radikalen Zystektomie oder Nephrektomie mit Urektomie. Damit sind folgende Patientengruppen aufgegriffen, die jedoch gemäß Anwendungsgebiet nicht von der Zielpopulation umfasst sind:

- Patientinnen und Patienten, die nach der operativen Therapie keine vollständige Resektion des MIUC (Resektionsstatus R > 0) aufweisen
- Patientinnen und Patienten mit einer vom erforderlichen Urothelkarzinom abweichenden Histologie des Karzinoms wie z. B. Plattenepithelkarzinom
- Patientinnen und Patienten mit einer abweichenden Grunderkrankung, die ebenfalls eine radikale Zystektomie erfordert. Aus den Daten des InEK ist zu entnehmen, dass ein geringer Anteil der herangezogenen OPS-Codes zur radikalen Zystektomie mit abweichenden Hauptdiagnosen gemäß ICD-10 kodiert ist, wie z. B. C61 Bösartige Neubildung der Prostata oder C20 Bösartige Neubildung des Rektums, die nicht auf ein Urothelkarzinom schließen lassen [5]

Auf der anderen Seite sind bei den herangezogenen OPS-Codes einzelne Subklassifikationen nicht miteingeschlossen worden. Dadurch werden jedoch nur wenige Fälle in der Zielpopulation vernachlässigt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit MIUC und hohem Rezidivrisiko (Stadium $\geq$ III)

Die Operationalisierung des pU zu Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko über ein Karzinom mit Stadium $\geq$ III ist mit Unsicherheit behaftet. Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits eine neoadjuvante Therapie erhielten, haben laut Angaben des pU ebenfalls ein hohes Rezidivrisiko, sofern der Tumor nach der Behandlung noch als $\geq$ ypT2 oder ypN+ klassifiziert wird. Dies entspricht auch der Operationalisierung der Hochrisikopatientinnen bzw. -patienten in der Zulassungsstudie CA209-274 [1,2]. Da Patientinnen und Patienten mit ypT2 und ypN0 (Stadium II) durch das Vorgehen des pU nicht erfasst werden, kann dieser Aspekt – wie der pU selbst anmerkt – zu einer Unterschätzung führen.

Darüber hinaus kann gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“ [24] auch eine palliative Zystektomie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem (pT4b) und / oder metastasiertem (M1) Stadium durchgeführt werden. Nimmt man für die Anteilsverteilung an, dass eine radikale Zystektomie mit potenziell kurativer Intention nur bei Patientinnen und Patienten der Stadien II und III durchgeführt wird, ergibt sich jeweils ein niedriger als vom pU angegebener geschlechtsspezifischer Anteilswert für ein hohes Rezidivrisiko an allen Patientinnen und Patienten mit MIUC und radikaler Resektion. Zudem ist zu beachten, dass die herangezogene Quelle mit den Angaben zur Stadienverteilung [7] gleichzeitig einen hohen Anteil an Fällen ohne Zuordnung (48 %) ausweist. Beim Vorgehen des pU wird implizit davon ausgegangen, dass sich die Verteilung dieser Fälle genauso verhält wie die Verteilung der Fälle mit bekanntem Stadium. Der hohe Anteil an Fällen mit unbekanntem Stadium führt zu Unsicherheit.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben

Der pU ermittelt die Patientengruppe in diesem Schritt über Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, die keine adjuvante Therapie erhalten (Umkehrschluss der Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante Therapie erhalten). Die Anteilswerte sind aus folgenden Gründen mit Unsicherheit versehen:

- Zum einen ist die Aktualität der Studien aufgrund des Beobachtungszeitraums teilweise nur eingeschränkt auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar.
- Zum anderen werden die Anteilswerte über Studien ermittelt, bei denen Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, aus der Grundgesamtheit ausgeschlossen wurden. Einerseits führt dieser Ausschluss zu einem zu hohen Anteil der Patientengruppe mit platinhaltiger adjuvanter Therapie [10,11]. Andererseits bleiben Patienten und Patienten unberücksichtigt, die in der Neoadjuvanz eine Behandlung erhalten haben. Diese gegenläufigen Effekte führen insgesamt zur Unsicherheit.
- Zudem erfolgt in den herangezogenen Studien nicht bei allen Patientinnen und Patienten im Rahmen der adjuvanten Therapie eine Behandlung mit Cisplatin; allerdings erhielten die meisten Patientinnen und Patienten eine platinhaltige Therapie.

Darüber hinaus sind durch das Vorgehen des pU Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie grundsätzlich geeignet ist, die diese aber ablehnen, vollständig der hier relevanten Zielpopulation zugeordnet.

Weitere Unsicherheit ergibt sich durch die Operationalisierung des pU der Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist bzw. nicht geeignet ist über den

Anteil derjenigen, die eine adjuvante Therapie erhalten bzw. nicht erhalten. Anhand einer Publikation von Ohlmann et al. aus dem Jahr 2022 [25], die in einem vorherigen Verfahren zu MIUC im Jahr 2025 für die Herleitung der Zielpopulation eingereicht wurde [26], wird auf Basis der Daten die Diskrepanz zwischen einer Eignung bzw. Nichteignung von Cisplatin und einem tatsächlichen Erhalt von Cisplatin deutlich. Für die retrospektiven Studie zur Versorgungssituation des Harnblasenkarzinoms in Deutschland wurde eine Umfrage in Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten durchgeführt. Der Therapiebeginn der Patientinnen und Patienten war im 4. Quartal 2019 oder im 1. Quartal 2020, die Beobachtungszeit betrug mindestens 6 Monate. Es wurden 352 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem muskelinvasivem Karzinom ($T \geq 3$ oder $N > 0$ M0) anhand der Kriterien für die Eignung einer Cisplatin-Therapie (gemäß Autorinnen und Autoren nach der S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom) folgenden Kategorien zugeordnet:

- „Cisplatin geeignet“ mit einer Anzahl von 208 Patientinnen und Patienten (ca. 59 %); davon erhielt nur ein Anteil von 62,5 % eine cisplatinbasierte Therapie
- „Cisplatin ungeeignet“ mit einer Anzahl von 109 Patientinnen und Patienten (ca. 31 %); davon erhielt jedoch ein Anteil von 26,6 % eine cisplatinbasierte Therapie
- „Cisplatin bedingt geeignet“ mit einer Anzahl von 35 Patientinnen und Patienten (ca. 10 %); davon erhielt ein Anteil 68,6 % eine cisplatinbasierte Therapie

Hieraus wird deutlich, dass sich in diesem Schritt unterschiedliche Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit einer „Eignung bzw. Nichteignung von Cisplatin“ ergeben können, wenn

- eine erhaltene Therapie mit Cisplatin (wie vom pU operationalisiert) oder
- eine Eignung gemäß Kriterien in Leitlinien

zugrunde gelegt wird.

Darüber hinaus soll nun laut aktueller S3-Leitlinie aus dem Jahr 2025 [24] Patientinnen und Patienten mit einem lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (T2-T4a N0 M0), für die eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet ist, eine neoadjuvante cisplatinbasierte Kombinationstherapie angeboten werden. Diese aktuelle Empfehlung kann ebenfalls den Anteilswert in diesem Schritt beeinflussen.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Die ermittelte Anteilspanne der Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % ist nur eingeschränkt auf den vorherigen Schritt übertragbar, da die einzelnen Anteilswerte aus einer teils abweichenden Population erhoben werden (z. B.

Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Urothelkarzinom). Daher ist sie mit Unsicherheit behaftet.

Darüber hinaus beziehen sich die Studien zu einem erheblichen Teil auf Daten zu Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positive Tumore mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 , sodass die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einer positiven Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufgrund unterschiedlicher Scoringssysteme zur PD-L1-Klassifikation fraglich ist.

Einige Anteilswerte lassen sich nicht bis ins Detail nachvollziehen. Allerdings ergibt sich bei einer eigenen Nachberechnung nur eine geringe Abweichung.

Abschließend ist unklar, aus welchem Grund der pU für die Untergrenze (33,5 %) eine Selektion von Studien zu Wirkstoffen mit einem Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens in den Jahren 2017 bis 2019 vornimmt. Der Anteilswert der Obergrenze (47,3 %), der auf Basis sämtlicher Studien berechnet wird und somit auf einer breiteren Datenbasis beruht, erscheint für die Ermittlung des relevanten Anteilswertes angemessener.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die hier relevante GKV-Zielpopulation wurde bereits in dem Verfahren zu Nivolumab im Jahr 2022 durch den pU ermittelt und umfasste 684 bis 827 Patientinnen und Patienten [4]. Diese Anteilsspanne wurde als unsicher bewertet [27]. Methodisch lehnt sich die vorliegende Herleitung an die damalige an, allerdings legt der pU aktueller Daten und Studien vor, sodass insgesamt eine höhere Obergrenze in der GKV-Zielpopulation (668 bis 1142) resultiert. Dies ist insbesondere bedingt durch den höheren zugrunde gelegten Anteilswert in der Obergrenze für eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in Höhe von aktuell 47,3 % (siehe Schritt 4) versus 29,3 % im damaligen Dossier [4]. Der höhere Anteilswert zur Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ wird insgesamt als angemessener eingeschätzt, da eine breitere Datenbasis zugrunde gelegt wird.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach Geschlecht unterteilt. Aus den Angaben zur Inzidenz des Berichts „Krebs in Deutschland für 2021–2023“ [28] lassen sich geschlechtsspezifische Anteile zum Harnblasenkarzinom ermitteln. Somit verteilen sich die inzidenten Fälle des Harnblasenkarzinom im Jahr 2023 mit einem Anteil von ca. 27 % auf Frauen und ca. 73 % auf Männer. Da sich die Anteilswerte ausschließlich auf inzidente Fälle mit Harnblasenkarzinom beziehen, stellen sie lediglich eine Annäherung dar.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erläutert, dass er für die zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten die Berechnung der Zielpopulation für die letzten 5 Jahre heranzieht (auf Basis der gemeldeten OPS-Codes für die radikale Zystektomie für die Jahre 2019 bis 2023). Daraus ergeben sich laut pU nur geringe Schwankungen, sodass er davon ausgeht, dass sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bis 2030 im Abgleich mit der oben ermittelten Anzahl nicht ändert.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab	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 , davon	668–1142	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind maßgeblich aus folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet: ▪ ein hoher Anteilswert an Fällen mit unbekanntem Stadium bei Erstdiagnose, ▪ herangezogene Operationalisierungskriterien der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, ▪ unklare Operationalisierung derer, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben und ▪ heterogene Studien zum Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$.
	Frauen	k. A.	Aus den Angaben zur Inzidenz des Berichts „Krebs in Deutschland für 2021–2023“ [28] lassen sich geschlechtsspezifische Anteile zum Harnblasenkarzinom ermitteln. Somit verteilen sich die inzidenten Fälle des Harnblasenkarzinoms mit einem Anteil von ca. 27 % auf Frauen und ca. 73 % auf Männer. Da sich die Anteilswerte ausschließlich auf inzidente Harnblasenkarzinome beziehen, stellen sie lediglich eine Annäherung dar.
	Männer		
a. Angaben des pU 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; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A. keine Angaben; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 R, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 R (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab benannt:

- beobachtendes Abwarten

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Für Nivolumab sind 2 Darreichungsformen verfügbar. Der pU stellt die Kosten für die intravenöse als auch für die subkutane Darreichungsform dar [1,2]. Diese werden nachfolgend bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer

Laut den Fachinformationen von Nivolumab [1,2] erfolgt die adjuvante Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen, wobei die adjuvante Behandlungsdauer auf maximal 12 Monate begrenzt ist. Der pU veranschlagt eine Behandlungsdauer von insgesamt 1 Jahr und gibt insgesamt 26 Behandlungszyklen für die 2-wöchentliche Anwendung bzw. 13 Behandlungszyklen für die 4-wöchentliche Anwendung an. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab als Monotherapie entsprechen sowohl für die 2-wöchentliche Anwendung als auch für die 4-wöchentliche Anwendung und für die jeweilige Darreichungsform den Fachinformationen [1,2].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab für beide Darreichungsformen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß den Fachinformationen von Nivolumab [1,2] fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, beispielsweise für die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen und Infusionstherapie.

Der pU setzt für die intravenöse Darreichungsform von Nivolumab Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum Stand 01.06.2025 plausibel [29].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Nivolumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 76 871,60 bis 78 171,60 € für die intravenöse Anwendung und 74 117,94 € für die subkutane Anwendung. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe (letzteres nur bei der intravenösen Anwendung). Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Die Kosten für beobachtendes Abwarten sind nicht bezifferbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Nivolumab (zur intravenösen Anwendung)	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	75 571,60	0	1300–2600	76 871,60–78 171,60	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Nivolumab (zur subkutanen Anwendung)		74 117,94	0	0	74 117,94	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	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	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass in der Versorgungsrealität nicht für alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab indiziert ist und nennt als mögliche Gründe hierfür beispielsweise individuelle Nutzen-Risiko-Abwägungen oder Arzt- bzw. Patientenpräferenzen. Seinen Angaben zufolge lässt sich nicht quantifizieren, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten sein wird, die Nivolumab erhalten. Zudem nimmt der pU an, dass Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet überwiegend im Rahmen der ambulanten Behandlung eingesetzt wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 R, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 600 mg Injektionslösung [online]. 11.2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, adjuvante Therapie) [online]. 2022 [Zugriff: 23.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5661/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf.
4. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/830/#dossier>.
5. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenabfrage im InEK Datenbrowser: Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024 [online]. 2025 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: datenbrowser.inek.org/.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen (Krankenhausentgeltgesetz - KHEntgG); § 21 Übermittlung und Nutzung von Daten [online]. 2025 [Zugriff: 14.01.2026]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/khentgg/KHEntgG.pdf>.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
8. Bristol Myers Squibb. Systematische Literatursuche zum Anteil von Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie bei Urothelkarzinom. 2017.
9. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 27.10.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/300/#tab/dossier>.
10. Soave A, Dahlem R, Hansen J et al. Gender-specific outcomes of bladder cancer patients: a stage-specific analysis in a contemporary, homogenous radical cystectomy cohort. Eur J Surg Oncol 2015; 41(3): 368-377. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.003>.

11. Vetterlein MW, Seisen T, May M et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy After Radical Cystectomy for Locally Advanced and/or Pelvic Lymph Node-Positive Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Propensity Score-Weighted Competing Risks Analysis. Eur Urol Focus 2018; 4(2): 252-259. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.07.001>.
12. European Medicines Agency. Assessment report OPDIVO, Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0019 [online]. 2017 [Zugriff: 15.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
13. M. S. D. Sharp Dohme. Modul 4 B - Pembrolizumab (KEYTRUDA) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten [online]. 2017 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2072/2017-09-06_Modul4B_Pembrolizumab.pdf.
14. M. S. D Sharp Dohme. Modul 4 A - Pembrolizumab (KEYTRUDA) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten [online]. 2017 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2071/2017-09-06_Modul4A_Pembrolizumab.pdf.
15. Roche Pharma. Modul 4 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Atezolizumab (Tecentriq) - Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen [online]. 2018 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2834/2018-12-19_Modul4A_Atezolizumab.pdf.
16. Merck Serono, Pfizer Pharma. Modul 4 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Avelumab (Bavencio) - Avelumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms [online]. 2021 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4498/2021-02-17_Modul4A_Avelumab.pdf.
17. M. S. D. Sharp Dohme. Modul 4 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pembrolizumab (KEYTRUDA) - Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren [online]. 2021 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4570/2021_04_01_Modul4A_Pembrolizumab.pdf.

18. Astellas Pharma. Modul 4 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Enfortumab Vedotin (PADCEV) - Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie sowie PD-(L)1-Inhibitor [online]. 2022 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5803/2022_05_24_Modul_4A_Enfortumab_Vedotin.pdf.
19. Bristol Myers Squibb. Modul 4 Y - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (OPDIVO) - Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin [online]. 2024 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7762/2024_06_19_Modul4Y_Nivolumab.pdf.
20. M. S. D. Sharp Dohme. Modul 4 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pembrolizumab (KEYTRUDA) - Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms [online]. 2024 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8036/2024_09_24_Modul4A_Pembrolizumab.pdf.
21. European medicines Agency. Assessment report - Imfinzi [online]. 2025 [Zugriff: 18.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-004771-ii-0073-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
22. Bundesministerium für Gesundheit. KM 6-Statistik [online]. 2023 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>.
23. Bundesamt für Statistik. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit [online]. 2025 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.destatis.de/DE/Home/_inhalt.html.
24. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 3.0, AWMF-Registrierungsnummer 032-038OL [online]. 2025 [Zugriff: 17.06.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
25. Ohlmann CH, Kerkmann M, Holtmann L et al. [Quality assurance for the treatment of muscle-invasive and metastasized bladder carcinoma in Germany : An initiative of the Working Groups Urological Oncology (AUO) and Internal Oncology (AIO) in the German Cancer Society (DKG)]. Urologie 2022; 61(12): 1351-1364. <https://doi.org/10.1007/s00120-022-01870-z>.
26. AstraZeneca. Durvalumab (IMFINZI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 05.12.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1247/#dossier>.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-53_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

28. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023 [online]. 2025 [Zugriff: 14.01.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?blob=publicationFile.

29. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.