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 (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie)

Vom 4. Juni 2026

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 3

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation ... 3

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie ... 4

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ... 6

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung ... 12

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 14

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 14

2.4 Therapiekosten ... 14

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können ... 18

3. Bürokratiekostenermittlung ... 21

4. Verfahrensablauf ... 21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer haat für den zu bewertenden Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) am 29. April 2022 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 20. Oktober 2022 wurde für die Patientenpopulation b) (Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung) eine Befristung bis zum 15. Dezember 2025 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Opdivo am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 12. Dezember 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. März 2026 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation

OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.06.2026):

OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben.

[1] Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben, adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Nivolumab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat und Gemcitabin zugelassen.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich die Strahlentherapie als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt der Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Nivolumab vom 20. Oktober 2022 vor, bei dem die Angaben zu Patientengruppe b) „Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben, adjuvante Behandlung“ durch den vorliegenden Beschluss ersetzt werden.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Der hier zu bewertende Wirkstoff Nivolumab ist der einzige Wirkstoff, der im vorliegenden Anwendungsgebiet explizit zugelassen ist.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen (gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV). Ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, scheidet hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Laut den Leitlinien aus der Recherche und Synopse der Evidenz wird für die vorliegende Behandlungssituation unabhängig von der Lokalisation des Urothelkarzinoms bei einem hohen Rezidivrisiko (≥ pT3 und/oder pN+) im Anschluss an eine radikale Resektion eine Cisplatin-basierte Chemotherapie empfohlen.

Diese Empfehlungen zu einer adjuvanten Chemotherapie sind in den Leitlinien auf die Patientinnen und Patienten eingeschränkt, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind.

Grundlage des vorliegenden Beschlusses bildet die Patientenpopulation die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie ist oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten hat.

Für Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht in Frage kommen, gehen aus den Leitlinien keine Empfehlungen zu einer alternativen adjuvanten Therapie hervor.

Da für die dem Beschluss zugrunde liegende Patientenpopulation eine Tumornachsorge in Betracht kommt, wird das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die zugrunde liegende Patientengruppe hat eine heterogene Charakteristik, da sowohl Patientinnen und Patienten umfasst sind, die für eine Chemotherapie mit Cisplatin aus medizinischen Gründen nicht in Frage kommen (z.B. aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands oder eingeschränkter Nierenfunktion) als auch solche, die bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben und aus diesem Grund nicht für eine erneute Cisplatin-Therapie in Frage kommen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

<u>Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben, adjuvante Behandlung</u>

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-274 zum Vergleich von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten vor. Die Studie wird seit März 2016 in 170 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Australien und Asien durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Ursprung in Blase oder oberem Harntrakt mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC eingeschlossen. 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 dem beschriebenen TNM-Status ein hohes Rezidivrisiko vorliegt.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Ein Einschluss mit ECOG-PS von 2 war möglich, sofern keine neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie verabreicht worden ist keine Eignung für eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie bestand. 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. Die Bestimmung der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen musste in einem Zentrallabor durchgeführt werden und erfolgte unter Verwendung des PD-L1-IHC-28-8-pharmDx-Assays. Die Patientinnen und Patienten wurden jedoch unabhängig von der PD-L1-Expression in die Studie eingeschlossen.

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 (≥ 1 % vs. < 1 %, unbestimmt) und der Verwendung von Cisplatin als neoadjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein).

Im Kontrollarm wurden die Patientinnen und Patienten in der adjuvanten Behandlungsphase nicht aktiv für ihr Blasenkarzinom behandelt. Die in der Studie CA209-274 durchgeführten Untersuchungen bilden die Leitlinienempfehlungen nicht vollständig ab. Dennoch 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.

Neben den primären Endpunkten krankheitsfreies Überleben (DFS) wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitt vom 06.01.2025 herangezogen.

In die Studie CA209-274 wurden insgesamt 709 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm mit Nivolumab (N = 353) oder den Kontrollarm (N = 356) randomisiert. Von der vorliegenden Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % umfasst – 140 Patientinnen und Patienten im Arm und 142 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm. Darüber hinaus umfasst die vorliegende Nutzenbewertung nur solche Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet ist. Dazu bestehen Unsicherheiten, die im Folgenden beschrieben werden.

<u>Unsicherheiten der Studie CA209-274 hinsichtlich der relevanten Teilpopulation, für die eine Cisplatin-haltige Therapie nicht infrage kommt</u>

Laut aktueller Leitlinien wird bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie empfohlen. Das Therapiekonzept soll dabei vor Behandlungsbeginn multidisziplinär festgelegt werden. In der Studie CA209-274 waren etwa 22 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie geeignet und 42 % der Patientinnen und Patienten hatten bereits vorher eine neoadjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten, weshalb eine adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht angezeigt war.

Im Studienprotokoll der Studie CA209-274 sind die Empfehlungen der Leitlinien für die neoadjuvante oder adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht enthalten. Auch in der Einwilligungserklärung für die Patientinnen und Patienten wird im Abschnitt zu Behandlungsalternativen der Überlebensvorteil einer adjuvanten Cisplatin-haltigen Chemotherapie nicht dargestellt. Gegebenenfalls waren die Patientinnen und Patienten daher nicht vollständig über die Vor- und Nachteile der ihnen zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen informiert. Sofern eine Cisplatin-Chemotherapie trotz medizinischer Eignung abgelehnt wurde, musste dies sorgfältig dokumentiert werden. Dadurch ist ersichtlich, dass die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation auch

Patientinnen und Patienten umfasst, die eine adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie trotz medizinischer Eignung ablehnten. Ein Anteil von 36 % bzw. 32 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. Kontrollarm lehnten eine Cisplatin-Chemotherapie trotz Eignung ab. Es ergeben sich somit bedeutsame Unsicherheiten, ob die Patientinnen und Patienten vollständig über die Vor- und Nachteile der ihnen zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen informiert wurden und ob nicht doch ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet gewesen wäre. Zudem bestehen Unsicherheiten, ob der relativ hohe Anteil an Patientinnen und Patienten in der Studie, die eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ablehnen (36 % im Nivolumab-Arm vs. 32 % im Placebo-Arm), die Versorgungsrealität abbildet.

Zur Umsetzung der Befristungsauflagen

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie CA209-274 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sind.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie CA209-274 für Patientengruppe b) zum finalen Datenschnitt vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die entsprechenden Ergebnisse vor, sodass die Befristungsauflagen insgesamt als umgesetzt angesehen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird in der Studie CA209-274 operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nivolumab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie CA209-274 geht hervor, dass keine Patientin bzw. kein Patient Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erhalten hat. Für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms, stellt Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard dar. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie CA209-274 erfolgt war, ist grundsätzlich nachvollziehbar, dass Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als Folgetherapie nicht eingesetzt wurde. Dennoch ist festzustellen, dass die Folgetherapien in der Studie CA209-274 den aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und krankheitsfreies Überleben (DFS))

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. Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz ist das Scheitern der potentiellen Heilung grundsätzlich patientenrelevant.

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 (Ereignisrate) sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (DFS) herangezogen.

Gemäß den Angaben im Statistischen Analyseplan war der Endpunkt DFS definiert als Zeit von 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.

In der Ereignisrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab, der einen deutlichen Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes im Vergleich zu beobachtendem Abwarten aufzeigt. Zudem zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse – in die auch die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse eingeht - ein großer Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im krankheitsfreien Überleben (DFS).

Aus den Subgruppenanalysen für die Ereignisrate geht eine Effektmodifikation für das Merkmal „Geschlecht“ vor. Es zeigt sich für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab. Für weibliche Patientinnen zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Subgruppenanalysen für das DFS zeigt sich demgegenüber keine Effektmodifikation für das Merkmal „Geschlecht“. Das Subgruppenergebnis für die Ereignisrate wird als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch wird dieses nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie CA209-274 mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurden Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vorgelegt, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik zeigt sich für die Endpunkte „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerzen“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Verstopfung“ und „Diarrhö“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein deutlicher Vorteil von Nivolumab hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes vor, der mit einem großen Unterschied im krankheitsfreien Überleben (DFS) zum Vorteil von Nivolumab verbunden ist. Zudem zeigt sich ein Vorteil beim Gesundheitszustand. In den Endpunkten zur Symptomatik zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-274 anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurden Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vorgelegt, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Endpunkte „globaler Gesundheitsstatus“, „Körperfunktion“, „Rollenfunktion“, „kognitive Funktion“, „emotionale Funktion“ und „soziale Funktion“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird somit für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie CA209-274 traten bei nahezu allen Patientinnen im Kontroll- und Interventionsarm ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Spezifische UE

Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und immunvermittelte schwerwiegende UE (SUE) [vorbehaltlich des Addendums]

Für die Endpunkte immunvermittelte schwere UEs und immunvermittelte schwerwiegende UE (SUE) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE), Asthenie (UE), Lipase erhöht (schweres UE), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE), Asthenie (UE), Lipase erhöht (schweres UE) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schweres UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schweres UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich bei den SUE und schweren UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich ein Nachteil für Nivolumab. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs. Insgesamt ist aufgrund der Zunahme von Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten festzustellen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-274 vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie CA209-274 geht hervor, dass keine Patientin bzw. kein Patient eine Behandlung mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erhalten hat, die eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms darstellt. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie CA209-274 erfolgt war, ist grundsätzlich nachvollziehbar, dass Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als Folgetherapie nicht eingesetzt wurde. Dennoch ist festzustellen, dass die Folgetherapien in der Studie CA209-274 den aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes, dargestellt als Ereignisrate und krankheitsfreies Überleben (DFS), sowie die Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erhoben. Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein deutlicher Vorteil von Nivolumab hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes vor, der mit einem großen Unterschied im krankheitsfreien Überleben (DFS) zum Vorteil von Nivolumab verbunden ist. Zudem zeigt sich ein Vorteil beim Gesundheitszustand. In den Endpunkten zur Symptomatik zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die über EORTC QLQ-C30 erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität wird weder ein Vor- noch ein Nachteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich bei den SUE und schweren UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich ein Nachteil für Nivolumab. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs. Insgesamt

ist wegen der Zunahme von Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung steht den deutlichen Vorteilen im Gesamtüberleben und bei der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Ansatzes sowie der Verbesserung im Gesundheitszustand nur ein Nachteil durch die Zunahme von Therapieabbrüchen aufgrund von UE gegenüber.

Insgesamt gelangt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass für Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der Studie randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Studie CA209-274.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie CA209-274 wird als niedrig eingeschätzt.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, die Ergebnisse zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes und Abbruch wegen UE wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sowie zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs (Gesamtraten und spezifische UEs) und immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UE liegt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen, weil eine Zuordnung der Follow-up-Erhebungen zu den zeitlich korrespondierenden Visiten fehlt, wodurch die Einschätzung der Rücklaufquoten erschwert ist.

Es ergeben sich bedeutsame Unsicherheiten, inwieweit ein relevanter Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet gewesen wäre und die Studienergebnisse somit auf die Versorgungsrealität übertragbar sind.

Zusammenfassend wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022.

Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgende Patientenpopulation: Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben, adjuvante Behandlung.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse aus der laufenden, doppelblinden Phase-III-RCT CA209-274 vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nivolumab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.
Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie CA209-274 geht hervor, dass keine Patientin bzw. kein Patient eine Behandlung mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erhalten hat, die eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms darstellt. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie CA209-274 erfolgt war, ist grundsätzlich nachvollziehbar, dass Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als Folgetherapie nicht eingesetzt wurde. Dennoch ist festzustellen, dass die Folgetherapien in der Studie CA209-274 den aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes, dargestellt als Ereignisrate und krankheitsfreies Überleben (DFS), sowie die Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erhoben. Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein deutlicher Vorteil von Nivolumab hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes vor, der mit einem großen Unterschied im krankheitsfreien Überleben (DFS) zum Vorteil von Nivolumab verbunden ist. Zudem zeigt sich ein Vorteil beim Gesundheitszustand. In den Endpunkten zur Symptomatik zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die über EORTC QLQ-C30 erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität wird weder ein Vor- noch ein Nachteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich bei den SUE und schweren UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich ein Nachteil für Nivolumab. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs. Insgesamt aufgrund der Zunahme von Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung steht den deutlichen Vorteilen im Gesamtüberleben und bei der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Ansatzes sowie der Verbesserung im Gesundheitszustand nur ein Nachteil durch die Zunahme von Therapieabbrüchen aufgrund von UE gegenüber.

Insgesamt gelangt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass für Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Der pharmazeutische Unternehmer legt Angaben vor, die gegenüber dem Beschluss vom 20. Oktober 2022 aus aktuelleren Studien stammen und insgesamt als eine Verbesserung der Informationsgrundlage eingeschätzt werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. März 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2026).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Basierend auf den Angaben der Fachinformation ist die Behandlungsdauer für die adjuvante Therapie mit Nivolumab auf 12 Monate begrenzt, kann aber patientenindividuell kürzer sein. Vor diesem Hintergrund werden daher für Nivolumab nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben, adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage Zyklus	26,0	1	26,0
	oder			
	1 x pro 28-Tage Zyklus	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben, adjuvante Behandlung

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Es wurden die in den empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)[2].

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Für die adjuvante Behandlung beträgt die maximale Behandlungsdauer mit Nivolumab 12 Monate.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
	600 mg	600 mg	1 x 600 mg	26,0	26,0 x 600 mg
	oder				
	1 200 mg	1 200 mg	2 x 600 mg	13,0	26,0 x 600 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben, adjuvante Behandlung

[2] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 600 mg	1 ILO	3 021,74 €	1,77 €	169,28 €	2 850,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2026

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder

- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit

verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben, adjuvante Behandlung

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenz:
Fachinformation zu Nivolumab (Opdivo); Opdivo 600 mg Injektionslösung; Stand: November 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. April 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 11. Dezember 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Dezember 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2026 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. März 2026 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. April 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 27. April 2026 statt.

Mit Schreiben vom 29. April 2026 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Mai 2026 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Mai 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juni 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. April 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. Mai 2026 20. Mai 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juni 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. Juni 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken