Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf Urothel-karzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie)

Vom 4. Juni 2026

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

B. Bewertungsverfahren ... 4

1. Bewertungsgrundlagen ... 4

2. Bewertungsentscheidung ... 4

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 4

2.2 Nutzenbewertung ... 4

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 5

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 6

2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 10

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 11

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 11

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 13

5.1 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA ... 13

5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH ... 87

5.3 Stellungnahme AstraZeneca GmbH ... 99

5.4 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH ... 105

5.5 Stellungnahme Pierre Fabre Pharma GmbH ... 112

5.6 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller ... 123

5.7 Stellungnahme DGHO, DGU ... 128

D. Anlagen ... 143

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 143

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....154

A. Tragende Gründe und Beschluss

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1294/#beschluesse

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 05.08.2026 B2

(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Dezember 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. März 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

1.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo
- **Therapeutisches Gebiet:** Urothelkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Vorgangsnummer:** 2025-12-15-D-1280

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.03.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.04.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1
(PDF 523,63 kB)

Modul 2
(PDF 438,11 kB)

Modul 3
(PDF 1,51 MB)

Modul 4
(PDF 2,88 MB)

Anhang zu Modul 4
(PDF 12,73 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 1,76 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo)

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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a. **Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, adjuvante Behandlung**
   Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie: Cisplatin + Gemcitabin
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, adjuvante Behandlung**
   Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie: Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: April 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.03.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 3,76 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 269,58 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.04.2026
- Mündliche Anhörung: 27.04.2026

Bitte melden Sie sich bis zum 20.04.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.04.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2025-12-15-D-1280*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.04.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.04.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.07.2015 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.08.2015 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.06.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.06.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2018 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 15.02.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.12.2020 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2021 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 01.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2023 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2023 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2023 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2023 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.06.2025 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.06.2025 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.06.2025 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2025 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. April 2026 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Nivolumab

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	02.04.2026
MSD Sharp & Dohme GmbH	26.03.2026
AstraZeneca GmbH	31.03.2026
Astellas Pharma GmbH	02.04.2026
Pierre Fabre Pharma GmbH	07.04.2026
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	07.04.2026
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	08.04.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Land	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Treffler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Bluhmki	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Grötzinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Wieland-Schulz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Kadow	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Frau Hülsmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Thilo	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astellas Pharma GmbH						
Frau Zimmermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Yah	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pierre Fabre Pharma GmbH						
Frau Menghini	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Frau Hartung	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller						

Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)						
Herr Prof. Dr. med. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. med. Grimm	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	02.04.2026
Stellungnahme zu	Nivolumab/OPDIVO® im Anwendungsgebiet R, als Monothe-rapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radika-ler Resektion des MIUC (Neubewertung nach Fristablauf) (Vorgangsnummer 2025-12-15-D-1280)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	
Hintergrund Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die nach Fristablauf erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben. Für diese Population der Patient:innen wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Erstbewertung im Jahr 2022 [1] aufgrund **relevanter Vorteile** bei den Rezidiven und dem Gesundheitszustand ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Beobachtendes Abwarten“ festgestellt. Da zum Zeitpunkt der Erstbewertung noch keine Daten zum Gesamtüberleben vorlagen, stufte der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein und befristete die Geltungsdauer seines Beschlusses für diese Teilpopulation auf den 15.12.2025. Im nun vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse zum neuesten Datenschnitt vom 06.01.2025 zu allen patientenrelevanten Endpunkten einschließlich des Gesamtüberlebens dargestellt. Dieser Datenschnitt	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	
beinhaltet **belastbare Langzeitdaten** der adjuvanten Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur zVT (5-Jahres-Follow-up mit medianer Beobachtungsdauer von 53 Monaten). Die Ergebnisse der ersten Nutzenbewertung werden, durch die im Rahmen der Neubewertung vorgelegten Daten, bestätigt und ergänzen sie um eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens. Am 16.03.2026 wurde die erneute Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht [2]. **Krankheitsbild & Therapieziel** I. Das MIUC stellt eine aggressive Tumorerkrankung mit schlechter Prognose dar [3]. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der betroffenen Patient:innen bei ca. 65 % [4]. Weiter tritt in 30 – 50 % der Fälle ein Rezidiv nach einer radikalen Resektion auf [5]. Das Auftreten eines Rezidivs ist für Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ein einschneidendes und patientenrelevantes Ereignis und markiert in der Regel das Scheitern des kurativen Therapieansatzes und den Übergang in das palliative Therapiesetting. Dort ist meist eine dauerhafte Therapie erforderlich und die Patient:innen leiden unter einer verminderten Lebensqualität. Daher kommt der adjuvanten Therapie mit Nivolumab nach einer radikalen Resektion eine besonders hohe Bedeutung zu, bei der – im Gegensatz zur palliativen Therapiesituation – ein kurativ Therapieziel des/der Patient:in im Vordergrund steht. I. **Ergebnisse der Studie CA209-274 zum Datenschnitt 06.01.2025:**	

Allgemeine Anmerkung	
I. Die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogene Zulassungsstudie CA209-274 ist eine randomisierte, doppelt-verblindete, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zu einer Placebo-Gabe bei erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre) mit MIUC mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben. Entsprechend der Zulassung wurde für die Nutzenbewertung die Teilpopulation der Patient:innen aus dieser Studie, die eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % aufweisen, herangezogen. V. Die für die Quantifizierung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ lassen sich wie folgt zusammenfassen: • **Gesamtüberleben:** Nivolumab führte zu einer bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Das Sterberisiko konnte statistisch signifikant und klinisch relevant um 37 % reduziert werden (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,626 [0,437; 0,896]; p = 0,0099). • **Rezidive:** Im Vergleich zur zVT (64,8 %) ging der Anteil an Patient:innen mit einem Rezidiv unter Nivolumab-Therapie statistisch signifikant und substanziell auf 48,6 % zurück. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion um ca. 25 %. Das mediane krankheitsfreie Überleben verlängerte sich dabei um nahezu vier Jahre auf 55,5 Monate (HR [95 %-KI]: 0,574 [0,417; 0,790], p = 0,0006). Besonders hervorzuheben ist das Plateau des	

Allgemeine Anmerkung	
krankheitsfreien Überlebens ab Monat 24. Dies verdeutlicht das kurative Potenzial von Nivolumab als adjuvante Therapieoption. • **Lebensqualität:** Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 liegen keine Unterschiede gegenüber der zVT vor. Für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (gemessen anhand der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS) zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,625 [0,449; 0,869]; p = 0,0245). Die Reduktion der Rezidive und Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens konnten damit ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität erreicht werden und übersetzen sich in ein verlängertes Gesamtüberleben – ein entscheidender Aspekt in der adjuvanten Therapiesituation. • **Verträglichkeit:** Das Verträglichkeitsprofil entsprach den bekannten und erwarteten Charakteristika von Nivolumab. **Allgemeine Aspekte zur Nutzenbewertung** In seiner aktuellen Bewertung stuft das IQWiG die Ergebnisse zum **Gesamtüberleben** der Studie CA209-274 als **nicht interpretierbar** ein, da die nach Rezidiv eingesetzten systemischen Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard nicht adäquat abbilden würden. BMS möchte betonen, dass Veränderungen im Therapiestandard für die Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs, die sich erst nach Abschluss des Erstverfahrens ergeben haben, aus Sicht von BMS **keinen neuen Bewertungsmaßstab** für die Beurteilung der Studienergebnisse darstellen. Diese Änderungen betreffen die Folgetherapien in beiden	*<u>Aus den Tragenden Gründen S. 8 ff:</u>* 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

Allgemeine Anmerkung	
Studienarmen gleichermaßen. Maßgeblich bleibt vielmehr, ob die Folgetherapien, die zum jeweiligen Auftreten des Rezidivs gültige Versorgungspraxis adäquat abbilden und die inzwischen verfügbaren Langzeitdaten, unter Berücksichtigung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, die bereits festgestellten Vorteile gegenüber der zVT bestätigen. Insbesondere handelt es sich bei der vorliegenden erneuten Nutzenbewertung **nicht** um eine ***de-novo*-Bewertung**, sondern um eine **Vervollständigung** der im Verfahren zur Erstbewertung bereits zugrunde gelegten Evidenzbasis, wie sie im Rahmen der Befristung explizit vorgesehen war. Darüber hinaus leitet das IQWiG den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT **getrennt für Männer und Frauen** ab. In der Gesamtschau ergibt sich aus Sicht des IQWiG ein geringer Zusatznutzen für Männer, während der Zusatznutzen für Frauen als nicht belegt eingestuft wird. Aus Sicht von BMS ist dieses Vorgehen **nicht sachgerecht**. Für die Ableitung des Zusatznutzens sollte die Gesamtpopulation der Studie CA209-274 herangezogen werden, da sich insbesondere der vom IQWiG herangezogene einzelne statistisch signifikante Interaktionstest in einer Subgruppe nicht konsistent auf andere Endpunkte und Operationalisierungen überträgt und daher nicht isoliert betrachtet werden kann. Auch seitens der europäischen Zulassungsbehörde wurden im Rahmen der zulassungsbegründenden Studie CA209-274 [6] sowie in anderen Indikationen von Nivolumab im Bereich des Urothelkarzinoms [7, 8] keine geschlechterspezifischen Effekte diskutiert.	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. *<u>Aus den Tragenden Gründen S. 9 ff:</u>* 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.

Allgemeine Anmerkung	
Zusatznutzen von Nivolumab Die bedeutsamen Ergebnisse zum Gesamtüberleben bestätigen den langfristigen und klinisch bedeutsamen Nutzen der adjuvanten Therapie mit Nivolumab und vervollständigen die bereits im Erstverfahren nachgewiesenen Vorteile der Studie CA209-274 in Bezug auf die Morbidität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Verträglichkeit. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse den hohen Stellenwert von Nivolumab als etablierte und in den Leitlinien empfohlene Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet [3, 9, 10]. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von **Nivolumab** gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“. **Spezifische Aspekte** Zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung wird im weiteren Abschnitt seitens BMS Stellung genommen: 1. Fehlende Berücksichtigung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben 2. Geschlechterspezifische Ableitung des Zusatznutzens 3. Anmerkung zu immunvermittelten UE	

Spezifische Aspekte

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.34 f. Zeile 1 ff.	**1. Fehlende Berücksichtigung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben** Das IQWiG stuft die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie CA209-274 als nicht interpretierbar ein, da die nach Rezidiv eingesetzten systemischen Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard nicht adäquat abbilden würden. Zur Begründung führt das IQWiG insbesondere einen geringen Einsatz von Immuncheckpoint Inhibitoren im Placebo Arm an. **Stellungnahme BMS** BMS weist darauf hin, dass die Grundlage des vorliegenden Verfahrens eine **Neubewertung nach Fristablauf** darstellt und sich damit wesentlich von anderen Verfahren zur Erstbewertung von neuen Wirkstoffen oder neuen Anwendungsgebieten unterscheidet. Die Befristung des Beschlusses im Erstverfahren beruhte maßgeblich auf der Erwartung zusätzlicher Evidenz zum Gesamtüberleben der zulassungsbegründenden Studie CA209-274 [1]. Dieser Anforderung wird BMS im Rahmen der vorliegenden Neubewertung gerecht. Im nun vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse zum neuesten Datenschnitt vom 06.01.2025 zu allen patientenrelevanten Endpunkten, einschließlich des Gesamtüberlebens, dargestellt. Damit sieht BMS die festgelegte **Befristungsauflage als erfüllt** an. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben mit einer medianen Beobachtungsdauer von 53 Monaten zeigen einen bedeutsamen und	*<u>Aus den Tragenden Gründen S. 8 ff:</u>* <u>Mortalität</u> *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.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber der zVT (HR [95 %-KI]: 0,626 [0,437; 0,896]; p = 0,0099). Veränderungen im Therapiestandard für die Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs, die sich erst nach Abschluss des initialen Bewertungsverfahren ergeben haben, sollten aus Sicht von BMS **keinen neuen Bewertungsmaßstab** für die Beurteilung der Studienergebnisse darstellen. Diese Änderungen betreffen die Folgetherapien in beiden Studienarmen gleichermaßen. Maßgeblich bleibt vielmehr, ob die **Folgetherapien die zum jeweiligen Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs gültige Versorgungspraxis adäquat abbilden** und die Daten zum Gesamtüberleben die bereits festgestellten Vorteile gegenüber der zVT bestätigen. Die Kombination aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab (EV+P), die in der Europäischen Union im Jahr 2024 zugelassen wurde, ist inzwischen als bevorzugter Erstlinienstandard für die Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinoms anzusehen. Vor dessen Verfügbarkeit stellten jedoch platinbasierte Chemotherapien sowie die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab die etablierten und leitliniengerechten Therapiestandards dar. Diese Therapieoptionen sind auch weiterhin Bestandteil der Leitlinienempfehlungen und kommen abhängig von der individuellen Patienteneignung im Versorgungsalltag zum Einsatz [3, 9-11]. Der Abschnitt zur Erstlinienbehandlung im metastasierten Setting der aktuell gültigen S3	<u>*Aus den Tragenden Gründen S. 8 ff:*</u> 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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Leitlinie [3] befindet sich derzeit in Überarbeitung, spiegelt jedoch die für den Studienzeitraum der CA209 274 relevanten Behandlungsempfehlungen wider, in dem der überwiegende Teil der Rezidive auftrat (94,2 % bis Februar 2021). Dort werden – mit absteigendem Empfehlungsgrad - die folgenden Therapieoptionen genannt: • Patient:innen **soll** eine Cisplatin-haltige Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten dies zulassen. • Patient:innen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und einen guten ECOG-Performance Status (0-1) haben, **sollten** mit Gemcitabin/Carboplatin behandelt werden. • Patient:innen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und einen geeigneten PD-L1 Status aufweisen, **können** mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden. Grundsätzlich erfolgt die Therapieentscheidung in der Erstlinie patientenindividuell, unter Abwägung u.a. des Allgemeinzustands, bestehender Komorbiditäten und der individuellen Patientenpräferenz. Dies wird auch von der Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) im Rahmen des kürzlich bewerteten Durvalumab Nutzenbewertungsverfahrens ausdrücklich hervorgehoben [12, 13]. Entsprechend unterliegt die Erstlinientherapie in der Versorgung einer	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.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	großen Variabilität und lässt sich nicht auf einen einheitlichen, für alle Patient:innen allgemeingültigen Behandlungsstandard reduzieren. Auch in der Studie CA209-274 erfolgt die Wahl der Erstlinientherapie der Rezidive patientenindividuell, da das Studienprotokoll keine Einschränkungen für Folgetherapien vorsieht. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die Studie seit mehr als 10 Jahren läuft und, wie oben bereits erläutert, nahezu **95 % der** insgesamt 137 bis zum aktuellen Datenschnitt **beobachteten Rezidive** bereits **vor Februar 2021** aufgetreten sind. 70 % der Patient:innen mit Rezidiv wurden daraufhin mit einer systemischen Folgetherapie behandelt. Wie auch vom IQWiG angemerkt, ereignete sich damit der überwiegende Teil der relevanten Ereignisse bereits lange vor Zulassung von EV+P, sodass deren Nicht-Einsatz als Folgetherapie **nachvollziehbar** ist. Dieses zeitliche Argument überträgt sich deckungsgleich auf den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren als nachfolgende Erstlinientherapie im Rahmen der Studie CA209-274. Hierbei ist einerseits zu berücksichtigen, dass die Eignung für eine palliative Erstlinientherapie nach Rezidiv neu evaluiert wird. Somit kommen für die Patient:innen der Studie CA209-274 sowohl Immuncheckpoint-Inhibitoren als auch platinhaltige Chemotherapien infrage. Andererseits wiesen – wie oben dargelegt – die Immun-Monotherapien Pembrolizumab und Atezolizumab zum Zeitpunkt der aufgetretenen Rezidive keinen höheren Empfehlungsgrad auf als die platinbasierten	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chemotherapien. Dies spiegeln auch Real-World-Daten aus dieser Zeit wider [14]. Vor diesem Hintergrund bildet der Anteil der Patient:innen im Placebo-Arm, die nach einem Rezidiv einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Erstlinientherapie im Rahmen der Studie CA209-274 erhalten haben, den zum Zeitpunkt des jeweiligen Rezidivs geltenden Versorgungsstandard aus Sicht von BMS adäquat ab. **Fazit:** In der Gesamtschau zeigen die in der Studie CA209-274 beobachteten Erstlinientherapien nach Rezidiv, dass die Patient:innen patientenindividuell und entsprechend der zum jeweiligen Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs gültigen Versorgungspraxis und Leitlinien behandelt wurden. Der Einsatz von Immuntherapien als Folgetherapie im Placebo-Arm ist damit – analog zum Nicht-Einsatz von EV+P in der Studie CA209-274 – nachvollziehbar und adäquat. Zugleich möchte BMS betonen, dass es sich bei der vorliegenden erneuten Nutzenbewertung nicht um eine de novo Bewertung handelt, sondern um eine Vervollständigung der im Erstverfahren bereits zugrunde gelegten Evidenzbasis, wie sie im Rahmen der Befristung explizit vorgesehen war. **Vorgeschlagene Änderung** Die im Dossier enthaltenen belastbaren Langzeitdaten zeigen einen statistisch signifikanten und bedeutsamen Überlebensvorteil und ergänzen	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die substanziellen Vorteile in der Morbidität, die auch bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung festgestellt wurden. Angesichts der Größe des beobachteten Effekts sowie des adäquaten Einsatzes an Folgetherapien im Rahmen der Studie CA209-274 sollte der Vorteil von Nivolumab im Gesamtüberleben bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. In der Gesamtschau ergibt sich aus Sicht von BMS sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.	
S. I.52 f. Z. 1 ff.	**2. Geschlechterspezifische Ableitung des Zusatznutzens** Auf Basis eines einzelnen statistisch signifikanten Interaktionstests für die Operationalisierung „Ereignisrate“ des Endpunkts *Scheitern des kurativen Therapieansatzes* leitet das IQWiG den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT getrennt für Männer und Frauen ab. In der Gesamtschau ergibt sich aus Sicht des IQWiG ein geringer Zusatznutzen für Männer, während der Zusatznutzen für Frauen als nicht belegt eingestuft wird. **Stellungnahme BMS** Wie bereits im Nutzendossier erläutert, sind bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse die generellen Limitationen dieser Analysen zu beachten. Subgruppenergebnisse sind im Regelfall **hypothesengenerierend** und keine konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese. Vor diesem	<u>*Aus den Tragenden Gründen S. 9 ff:*</u> 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hintergrund ist aus Sicht von BMS eine geschlechterspezifische Ableitung des Zusatznutzens allein auf Basis **eines** einzelnen statistisch signifikanten Interaktionstests nicht gerechtfertigt. Für die alternative Operationalisierung desselben Endpunkts – das krankheitsfreie Überleben – ist der Interaktionstest nicht statistisch signifikant. Zudem zeigten sich über alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte hinweg keine weiteren statistisch signifikanten und klinisch relevanten Interaktionen für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“. Des Weiteren ist kein endpunktübergreifendes Muster für die Ausrichtung der Effektmaße zwischen Männern und Frauen erkennbar. Angesichts der Vielzahl durchgeführter Subgruppenanalysen und Interaktionstests sowie der fehlenden Adjustierung für multiples Testen ist der isoliert herangezogene Interaktionstest **ohne Konsistenz** über Endpunkte und Operationalisierungen hinweg aus Sicht von BMS als **Zufallsbefund** zu interpretieren. Auch seitens der europäischen Zulassungsbehörde wurden im Rahmen der zulassungbegründenden Studie CA209-274 [6] sowie in anderen Indikationen von Nivolumab im Bereich des Urothelkarzinoms [7,8] keine geschlechterspezifischen Effekte diskutiert. Wie vom IQWiG angemerkt, bestand die Studienpopulation der CA209-274 zudem überwiegend aus Männern (78 %), der Anteil von Frauen lag – repräsentativ für die Zielpopulation im Anwendungsgebiet [15] – bei 22 %. Aufgrund der daraus resultierenden **geringeren Fallzahl** in der Subgruppe	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 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab, der einen

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Frauen (39 randomisierte Patientinnen im Nivolumab-Arm vs. 30 im Placebo-Arm) sind die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen per se mit einer erhöhten statistischen Unsicherheit behaftet. **Fazit** Aus den oben dargelegten Gründen stellen die vom IQWiG herangezogenen Argumente aus Sicht von BMS **keine belastbare Grundlage** für eine übergreifende geschlechterspezifische Ableitung des Zusatznutzens dar. **Vorgeschlagene Änderung:** Aus Sicht von BMS ist die **Gesamtpopulation** der Studie CA209-274 für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Unter Berücksichtigung aller patientenrelevanten Endpunkte ergibt sich in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT.	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.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.40 Zeile 17ff	**3. Anmerkung zu immunvermittelten UE** Das IQWiG merkt an, dass immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (UE), immunvermittelte schwere UE und immunvermittelte schwerwiegende UE (SUE) im vorgelegten Dossier nicht separat ausgewiesen wurden, obwohl es sich hierbei um patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung von Immuncheckpoint-Inhibitoren handelt. Das IQWiG greift daher auf die Ergebnisse der Erstbewertung zurück [16]. **Stellungnahme BMS** BMS legt mit dieser Stellungnahme vollständig die Ergebnisse zu den immunvermittelten UE, schweren UE und SUE für den bewertungsrelevanten Datenschnitt vom 06.01.2025 vor, einschließlich entsprechender Subgruppenanalysen. Die dargestellten Endpunkte basieren auf den im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie CA209-274 prä-spezifizierten „ausgewählten UE“ („select UE“), die sowohl in der Erstbewertung als auch in der zugrundeliegenden erneuten Nutzenbewertung durch das IQWiG als Operationalisierung immunvermittelter Ereignisse herangezogen wurden. Sämtliche Ergebnisse sowie die zugrunde liegenden *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Klassifikationen sind im	Die vorgelegten Daten des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>*Aus den Tragenden Gründen S. 10 ff:*</u> *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.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>Anhang: Ergänzende Analysen dokumentiert. Die Ergebnisse sind über beide Datenschnitte hinweg konsistent und bestätigen das bekannte und gut handhabbare Verträglichkeitsprofil von Nivolumab (siehe auch Tabelle 1).

Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus Studie CA209-274 - immunvermittelte UE
<table>
<tr><th rowspan="2">CA209-274</th><th colspan="2"><u>Nivolumab vs. Placebo</u>
Hazard Ratio [95 %-KI][b]
p-Wert[c]</th></tr>
<tr><th>Erstbewertung[d]</th><th>Neubewertung[e]</th></tr>
<tr><td colspan="3">Immunvermittelte UE[a]</td></tr>
<tr><td>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</td><td>2,886 [1,355; 6,144]
0,0040</td><td>2,880 [1,353; 6,133]
0,0041</td></tr>
<tr><td>Schwerwiegende UE</td><td>2,643 [1,040; 6,715]
0,0338</td><td>2,488 [0,971; 6,373]
0,0494</td></tr>
<tr><td colspan="3">Safety-Population
a. Herangezogen wird jeweils die im SAP präspezifizierte Operationalisierung der „ausgewählten UE“ („select UE“). Die zugrundeliegenden MedDRA-PT-Klassifikationen sind im Anhang: Ergänzende Analysen zu finden.
b. Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley
c. HR mit 95 %-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell und p-Wert des Log-Rank-Tests, jeweils stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus (N^+ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten) und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) gemäß IVRS
d. Datenschnitt 27.08.2020 mit DBL 13.04.2021 (Erratum zum Datenschnitt 17.07.2020 mit DBL 27.08.2020) [17]
e. Datenschnitt 06.01.2025 mit DBL 03.02.2025</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DBL: *Data Base Lock*; IVRS: *Interactive Voice Response System*; KI: Konfidenzintervall; SAP: *Statistical Analysis Plan*; UE: Unerwünschte Ereignisse; **Vorgeschlagene Änderung** Die mit dieser Stellungnahme eingereichten Daten zu immunvermittelten UE, immunvermittelten schweren UE und immunvermittelten schwerwiegenden UE ergänzen die Ergebnisse aus der Erstbewertung und können für die Betrachtung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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). [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8898/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_TrG.pdf.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2026): Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). [Zugriff: 16.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9420/2026-03-16_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-1280.pdf.

3. Leitlinienprogramm Onkologie (2025): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 3.0, AWMF-Registrierungsnummer 032-038OL. [Zugriff: 17.06.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.

4. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. (2006): Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. The Journal of urology; 176(6):2414–22.

5. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG (2006): Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. The Journal of urology; 176(2):486–92.

6. European Medicines Agency (EMA) (2022): Assessment report OPDIVO; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0100. [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0100-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

7. European Medicines Agency (EMA) (2017): Assessment report OPDIVO, Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0019. [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.

8. European Medicines Agency (EMA) (2024): Assessment report OPDIVO; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0137. [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0137-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

9. European Association of Urology (EAU) (2025): EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. [Zugriff: 10.09.2025]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2025.pdf.

10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer - Version 2.2025 — October 10, 2025. [Zugriff: 01.11.2025]. URL: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417.

11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2025): Onkopedia Leitlinien. Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC). [Zugriff: 16.10.2025]. URL:

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: (Durvalumab (D-1227); Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 26.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1247/2025-12-08_Wortprotokoll_Durvalumab_D-1227.pdf.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). [Zugriff: 26.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12448/2026-01-22_AM-RL-XII_Durvalumab_D-1227_ZD.pdf.

14. Niegisch G, Grimm MO, Hardtstock F, Krieger J, Starry A, Osowski U, et al. (2024): Treatment patterns and clinical outcomes in metastatic urothelial carcinoma: a German retrospective real-world analysis. Future Oncol; 20(19):1351–66.

15. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2023): Krebs in Deutschland für 2019/2020. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 15.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5689/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-821.pdf.

17. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2022): Modul 4 R - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (OPDIVO®) - Zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC. [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5688/2022_04_29_Modul4R_Nivolumab.pdf.

1 Verträglichkeit: Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des jeweiligen Ereignisses

Für die Auswertungen wurde die *Safety*-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % verwendet.

1.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

1.1.1 Ausgewählte UE

1.1.1.1. Zugrunde liegende Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Klassifikationen für ausgewählte UE

Appendix 4
Select Adverse Events MedDRA terms

Category	Subcategory	Preferred Terms
ENDOCRINE ADVERSE EVENT	ADRENAL DISORDER	ADRENAL ANTIBODY TEST POSITIVE
		ADRENAL INSUFFICIENCY
		ADRENAL SUPPRESSION
		ADRENOCORTICAL INSUFFICIENCY ACUTE
		BLOOD CORTICOTROPHIN DECREASED
		BLOOD CORTICOTROPHIN INCREASED
		HYPOTHALAMIC PITUITARY ADRENAL AXIS SUPPRESSION
		IMMUNE-MEDIATED ADRENAL INSUFFICIENCY
		PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY
		SECONDARY ADRENOCORTICAL INSUFFICIENCY
	DIABETES	DIABETES MELLITUS
		DIABETIC KETOACIDOSIS
		DIABETIC KETOSIS
		FULMINANT TYPE 1 DIABETES MELLITUS
		LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS
		TYPE 1 DIABETES MELLITUS
	PITUITARY DISORDER	HYPOGONADISM
		HYPOPHYSITIS
		HYPOPITUITARISM
		IMMUNE-MEDIATED HYPOPHYSITIS
		LYMPHOCYTIC HYPOPHYSITIS
	THYROID DISORDER	ATROPHIC THYROIDITIS
		AUTOIMMUNE HYPOPARATHYROIDISM
		AUTOIMMUNE HYPOTHYROIDISM
		AUTOIMMUNE THYROID DISORDER
		AUTOIMMUNE THYROIDITIS
		BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE DECREASED
		BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE INCREASED
		GRAVES' DISEASE
		HYPERTHYROIDISM
		HYPOPARATHYROIDISM
		HYPOTHYROIDISM
		IMMUNE-MEDIATED HYPERTHYROIDISM
		IMMUNE-MEDIATED HYPOTHYROIDISM
		IMMUNE-MEDIATED THYROIDITIS

MedDRA version 27.1, CTCAE Version 4.0
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/listings
Program Name: rl-ae-def-ebr45.sas 25MAR2026:09:55:02

Appendix 4
Select Adverse Events MedDRA terms

Category	Subcategory	Preferred Terms
ENDOCRINE ADVERSE EVENT	THYROID DISORDER	PRIMARY HYPERTHYROIDISM
		PRIMARY HYPOTHYROIDISM
		SILENT THYROIDITIS
		THYROID FUNCTION TEST ABNORMAL
		THYROID HORMONES DECREASED
		THYROID HORMONES INCREASED
		THYROIDITIS
		THYROIDITIS ACUTE
		THYROXINE DECREASED
		THYROXINE FREE DECREASED
		THYROXINE FREE INCREASED
		THYROXINE INCREASED
		TRI-IODOTHYRONINE UPTAKE INCREASED
GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENT		AUTOIMMUNE COLITIS
		AUTOIMMUNE ENTEROPATHY
		COLITIS
		COLITIS ULCERATIVE
		DIARRHOEA
		DUODENAL PERFORATION
		ENTERITIS
		ENTEROCOLIC PHLEBITIS
		ENTEROCOLITIS
		ENTEROCOLITIS HAEMORRHAGIC
		FREQUENT BOWEL MOVEMENTS
		FUNGAL ENTERITIS
		GASTRITIS CYSTICA PROFUNDA
		GASTROINTESTINAL PERFORATION
		IMMUNE-MEDIATED ENTEROCOLITIS
		IMMUNE-MEDIATED GASTRITIS
		IMMUNE-MEDIATED GASTROINTESTINAL DISORDER
		IMMUNE-MEDIATED PROCTITIS
		LOWER GASTROINTESTINAL PERFORATION
		ULCERATIVE DUODENITIS
		UPPER GASTROINTESTINAL PERFORATION
HEPATIC ADVERSE EVENT		ACUTE HEPATIC FAILURE

MedDRA version 27.1, CTCAE Version 4.0
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/listings
Program Name: rl-ae-def-ebr45.sas 25MAR2026:09:55:02

Appendix 4
Select Adverse Events MedDRA terms

Category	Subcategory	Preferred Terms
HEPATIC ADVERSE EVENT		ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE
		ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED
		ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED
		AUTOIMMUNE CHOLANGITIS
		AUTOIMMUNE HEPATITIS
		BILIARY CIRRHOSIS
		BILIRUBIN CONJUGATED DECREASED
		BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED
		BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED
		BLOOD BILIRUBIN INCREASED
		CHOLANGITIS
		DRUG-INDUCED LIVER INJURY
		GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED
		HEPATIC CYTOLYSIS
		HEPATIC ENZYME INCREASED
		HEPATIC FAILURE
		HEPATITIS
		HEPATITIS ACUTE
		HEPATOTOXICITY
		HYPERBILIRUBINAEMIA
		HYPERTRANSAMINASAEMIA
		IMMUNE-MEDIATED CHOLANGITIS
		IMMUNE-MEDIATED CHOLESTASIS
		IMMUNE-MEDIATED HEPATIC DISORDER
		IMMUNE-MEDIATED HEPATITIS
		LIVER DISORDER
		LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL
		LIVER FUNCTION TEST INCREASED
		LIVER INJURY
		TRANSAMINASES INCREASED
HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION		ANAPHYLACTIC REACTION
		ANAPHYLACTIC SHOCK
		BRONCHOSPASM
		HYPERSENSITIVITY
		INFUSION RELATED HYPERSENSITIVITY REACTION
		INFUSION RELATED REACTION

MedDRA version 27.1, CTCAE Version 4.0
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/listings
Program Name: rl-ae-def-ebr45.sas 25MAR2026:09:55:02

Appendix 4
Select Adverse Events MedDRA terms

Category	Subcategory	Preferred Terms
PULMONARY ADVERSE EVENT		ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME
		ACUTE RESPIRATORY FAILURE
		AUTOIMMUNE LUNG DISEASE
		HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS
		IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA
		IMMUNE-MEDIATED LUNG DISEASE
		INTERSTITIAL LUNG DISEASE
		LUNG INFILTRATION
		PNEUMONITIS
RENAL ADVERSE EVENT		ACUTE KIDNEY INJURY
		AUTOIMMUNE NEPHRITIS
		BLOOD CREATININE INCREASED
		BLOOD UREA INCREASED
		CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED
		CYSTATIN C DECREASED
		END STAGE RENAL DISEASE
		GLOMERULONEPHRITIS RAPIDLY PROGRESSIVE
		HYPERCREATININAEMIA
		IMMUNE-MEDIATED NEPHRITIS
		IMMUNE-MEDIATED RENAL DISORDER
		NEPHRITIS
		NEPHRITIS ALLERGIC
		PARANEOPLASTIC GLOMERULONEPHRITIS
		RENAL FAILURE
		RENAL TUBULAR NECROSIS
		SUBACUTE KIDNEY INJURY
		TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS
		URINE OUTPUT DECREASED
SKIN ADVERSE EVENT		ANAL ECZEMA
		ANAL RASH
		ATYPICAL STEVENS-JOHNSON SYNDROME
		AUTOIMMUNE BLISTERING DISEASE
		AUTOIMMUNE DERMATITIS
		BLISTER

MedDRA version 27.1, CTCAE Version 4.0
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/listings
Program Name: rl-ae-def-ebr45.sas 25MAR2026:09:55:02

Appendix 4
Select Adverse Events MedDRA terms

Category	Subcategory	Preferred Terms
SKIN ADVERSE EVENT		BULLOUS HAEMORRHAGIC DERMATOSIS
		DERMATITIS
		DERMATITIS ACNEIFORM
		DERMATITIS ALLERGIC
		DERMATITIS ATOPIC
		DERMATITIS EXFOLIATIVE
		DRUG ERUPTION
		ECZEMA
		ENANTHEMA
		ERYTHEMA
		ERYTHEMA MULTIFORME
		ERYTHRODERMIC ATOPIC DERMATITIS
		EXFOLIATIVE RASH
		FIXED ERUPTION
		GENERALISED BULLOUS FIXED DRUG ERUPTION
		GENERALISED PUSTULAR PSORIASIS
		GUTTATE PSORIASIS
		IMMUNE-MEDIATED DERMATITIS
		LICHEN PLANUS PEMPHIGOIDES
		MUCOCUTANEOUS DISORDER
		MUCOSA VESICLE
		MUCOUS MEMBRANE PEMPHIGOID
		NODULAR RASH
		PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME
		PAPULAR-PURPURIC GLOVES-AND-SOCKS SYNDROME
		PEMPHIGOID
		PEMPHIGUS
		PHOTOSENSITIVITY REACTION
		PRURIGO STROPHULUS
		PRURITUS
		PRURITUS ALLERGIC
		PSORIASIS
		PUSTULAR PSORIASIS
		PUSTULE
		RASH
		RASH ERYTHEMATOUS
		RASH MACULAR

MedDRA version 27.1, CTCAE Version 4.0
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/listings
Program Name: rl-ae-def-ebr45.sas 25MAR2026:09:55:02

Appendix 4
Select Adverse Events MedDRA terms

Category	Subcategory	Preferred Terms
SKIN ADVERSE EVENT		RASH MACULO-PAPULAR
		RASH MORBILLIFORM
		RASH PAPULAR
		RASH PRURITIC
		RASH PUSTULAR
		RASH VESICULAR
		SCROTAL DERMATITIS
		SEVERE CUTANEOUS ADVERSE REACTION
		SJS-TEN OVERLAP
		SKIN EXFOLIATION
		SKIN HYPOPIGMENTATION
		SKIN IRRITATION
		STEVENS-JOHNSON SYNDROME
		TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS
		TOXIC SKIN ERUPTION
		URTICARIA
		URTICARIAL DERMATITIS
		VITILIGO
		VULVAL ECZEMA

MedDRA version 27.1, CTCAE Version 4.0
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/listings
Program Name: rl-ae-def-ebr45.sas 25MAR2026:09:55:02

1.1.1.2 Ergebnisse für ausgewählte UE

1.1.1.2.1 Jegliche ausgewählte UE

Table 13.1
Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

	Placebo				Nivolumab				Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events (SLAE)	N	Subjects with Event n (%)	Censored Subjects n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	Censored Subjects n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] (2)	P-value (3)
SUBJECTS WITH ANY SELECT AES	139	80 (57.6)	59 (42.4)	5.42 (2.76, 8.05)	139	111 (79.9)	28 (20.1)	1.45 (0.95, 2.33)	1.822 (1.363, 2.435)	<0.0001
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	139	11 (7.9)	128 (92.1)	N.A. (N.A., N.A.)	139	30 (21.6)	109 (78.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.911 (1.457, 5.815)	0.0016
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	139	37 (26.6)	102 (73.4)	N.A. (N.A., N.A.)	139	45 (32.4)	94 (67.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.148 (0.742, 1.776)	0.5287
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	139	17 (12.2)	122 (87.8)	N.A. (N.A., N.A.)	139	22 (15.8)	117 (84.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.254 (0.665, 2.366)	0.4790
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	139	5 (3.6)	134 (96.4)	N.A. (N.A., N.A.)	139	11 (7.9)	128 (92.1)	N.A. (N.A., N.A.)	2.038 (0.707, 5.876)	0.1781
SUBJECTS WITH RENAL AES	139	21 (15.1)	118 (84.9)	N.A. (N.A., N.A.)	139	25 (18.0)	114 (82.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.174 (0.657, 2.099)	0.5882
SUBJECTS WITH SKIN AES	139	37 (26.6)	102 (73.4)	N.A. (N.A., N.A.)	139	69 (49.6)	70 (50.4)	8.84 (5.03, N.A.)	2.118 (1.418, 3.164)	0.0002
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY / INFUSION REACTIONS AES	139	2 (1.4)	137 (98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	139	7 (5.0)	132 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.540 (0.735, 17.047)	0.0924

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTC Version 4.0.
HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Log-rank test stratified by prior neo-adjuvant cisplatin, pathological nodal status, as entered in IRT.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-slaetahr-ebr45.sas 25MAR2026:09:55:23

1.1.1.2.2 Schwere ausgewählte UE (CTCAE ≥3)

Table 13.2
Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

	Placebo				Nivolumab				Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events (SLAE)	N	Subjects with Event n (%)	Censored Subjects n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	Censored Subjects n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] (2)	P-value (3)
SUBJECTS WITH SELECT AES CTCAE GRADES >= 3	139	9 (6.5)	130 (93.5)	N.A. (N.A., N.A.)	139	27 (19.4)	112 (80.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.880 (1.353, 6.133)	0.0041
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	139	0	139 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	139	2 (1.4)	137 (98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.1881
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	139	4 (2.9)	135 (97.1)	N.A. (N.A., N.A.)	139	3 (2.2)	136 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.699 (0.156, 3.130)	0.6377
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	139	0	139 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	139	9 (6.5)	130 (93.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0029
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	139	0	139 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	139	7 (5.0)	132 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0116
SUBJECTS WITH RENAL AES	139	3 (2.2)	136 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	139	3 (2.2)	136 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.874 (0.175, 4.370)	0.8698
SUBJECTS WITH SKIN AES	139	1 (0.7)	138 (99.3)	N.A. (N.A., N.A.)	139	4 (2.9)	135 (97.1)	N.A. (N.A., N.A.)	3.723 (0.414, 33.487)	0.2084
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY / INFUSION REACTIONS AES	139	1 (0.7)	138 (99.3)	N.A. (N.A., N.A.)	139	1 (0.7)	138 (99.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.060 (0.066, 16.949)	0.9672

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTC Version 4.0.
HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Log-rank test stratified by prior neo-adjuvant cisplatin, pathological nodal status, as entered in IRT.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-slaetahr-ebr45.sas 25MAR2026:09:55:26

1.1.1.2.3 Ausgewählte SUE

Table 13.3
Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

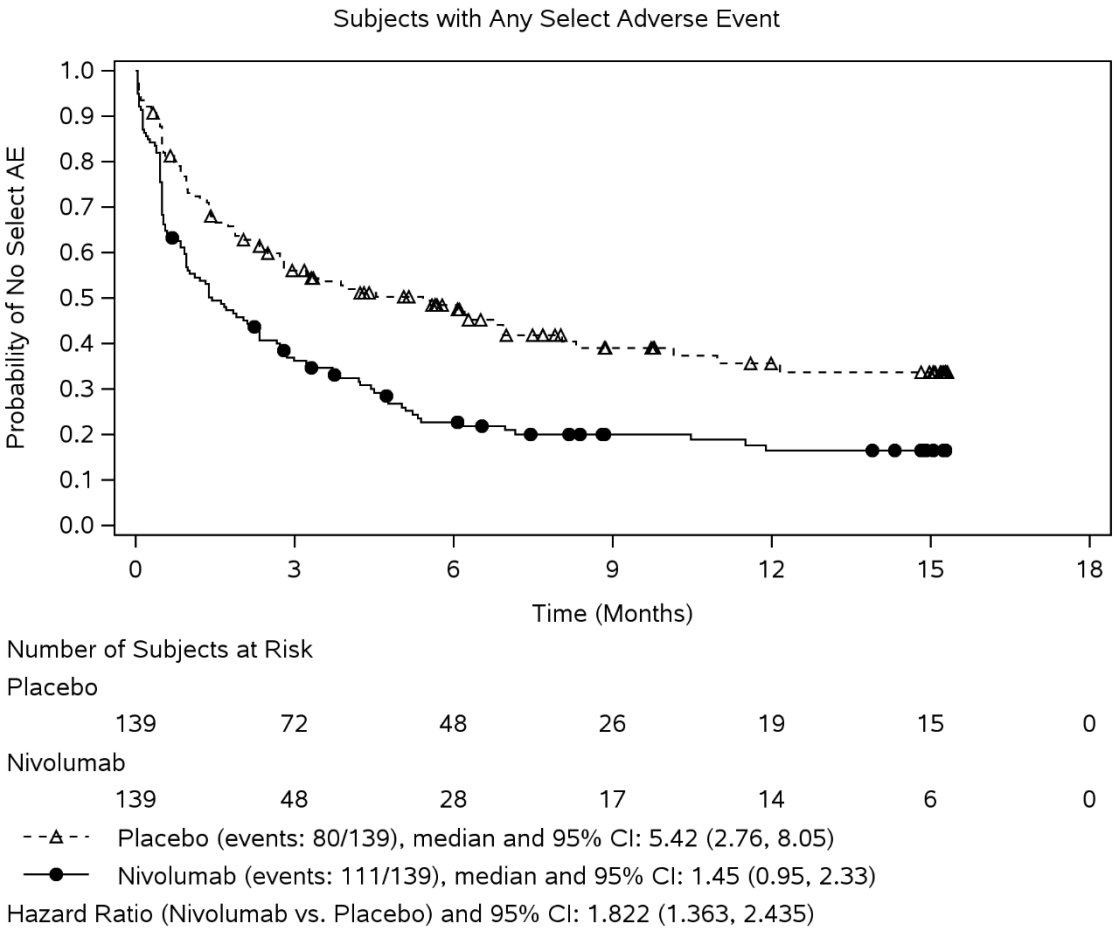
	Placebo				Nivolumab				Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events (SLAE)	N	Subjects with Event n (%)	Censored Subjects n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	Censored Subjects n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] (2)	P-value (3)
SUBJECTS WITH SERIOUS SELECT AES	139	6 (4.3)	133 (95.7)	N.A. (N.A., N.A.)	139	16 (11.5)	123 (88.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.488 (0.971, 6.373)	0.0494
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	139	0	139 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	139	2 (1.4)	137 (98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.1881
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	139	3 (2.2)	136 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	139	1 (0.7)	138 (99.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.333 (0.035, 3.208)	0.3177
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	139	0	139 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	139	1 (0.7)	138 (99.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3261
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	139	0	139 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	139	7 (5.0)	132 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0116
SUBJECTS WITH RENAL AES	139	1 (0.7)	138 (99.3)	N.A. (N.A., N.A.)	139	2 (1.4)	137 (98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.588 (0.142, 17.810)	0.7054
SUBJECTS WITH SKIN AES	139	1 (0.7)	138 (99.3)	N.A. (N.A., N.A.)	139	1 (0.7)	138 (99.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.990 (0.062, 15.848)	0.9943
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY / INFUSION REACTIONS AES	139	1 (0.7)	138 (99.3)	N.A. (N.A., N.A.)	139	2 (1.4)	137 (98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.031 (0.184, 22.425)	0.5548

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTC Version 4.0.
HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Log-rank test stratified by prior neo-adjuvant cisplatin, pathological nodal status, as entered in IRT.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-slaetahr-ebr45.sas 25MAR2026:09:55:29

1.1.1.3 Kaplan-Meier-Kurven

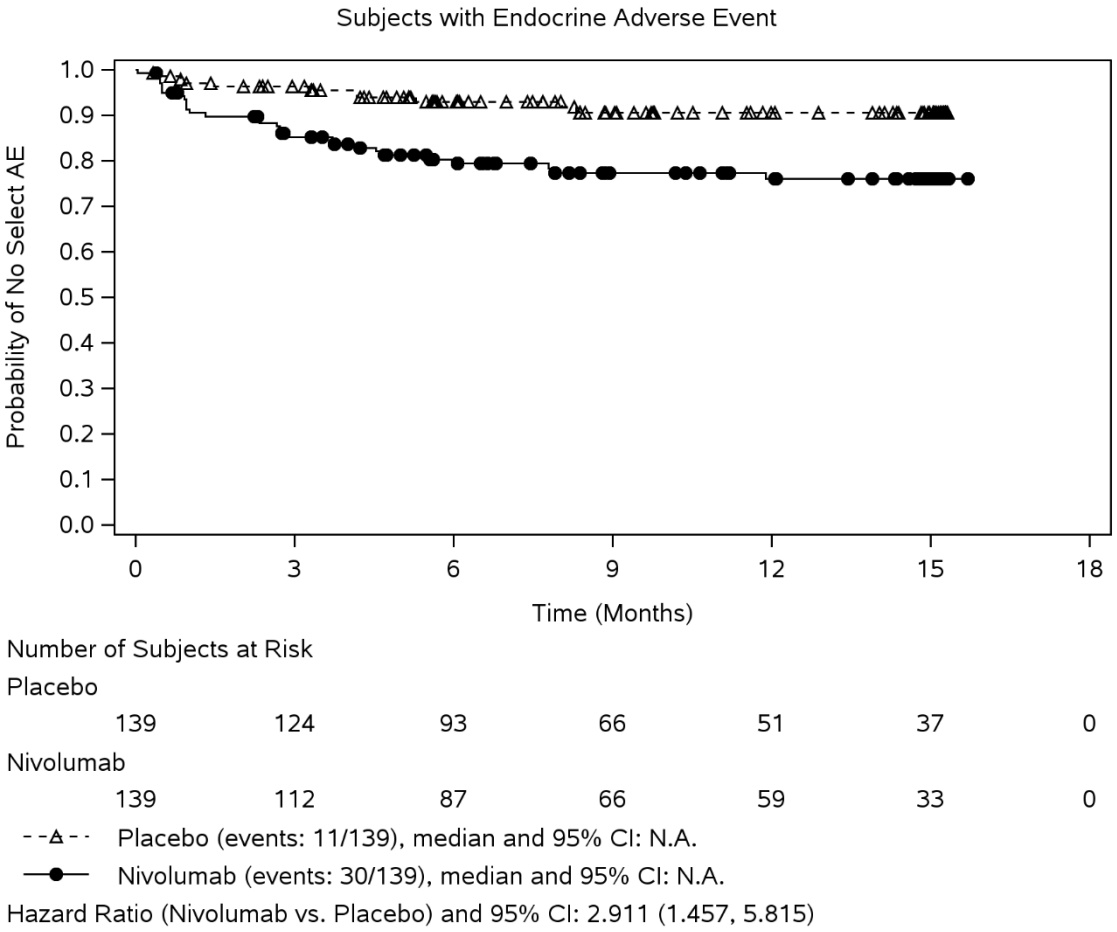
1.1.1.3.1 Jegliche ausgewählte UE

Figure 9.1
Kaplan-Meier Plot of Time to Significant Select Adverse Events - SAF



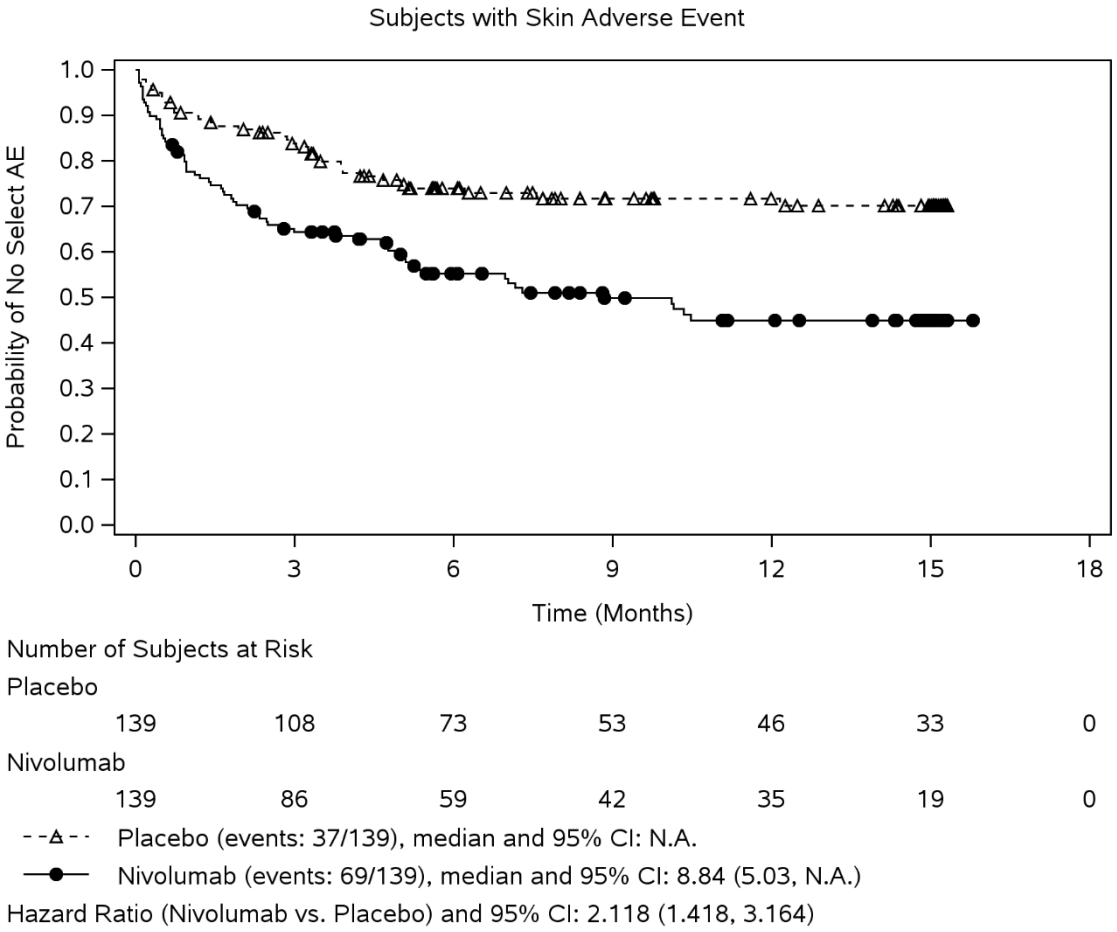
FEB2025 DBL.
Includes events reported between the first dose and 100 days after the last dose of the study therapy.
Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/figures
Program Name: rg-ae-ttae-ebr45.sas 25MAR2026:09:55:44

Figure 9.1
Kaplan-Meier Plot of Time to Significant Select Adverse Events - SAF



FEB2025 DBL.
Includes events reported between the first dose and 100 days after the last dose of the study therapy.
Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/figures
Program Name: rg-ae-ttae-ebr45.sas 25MAR2026:09:55:44

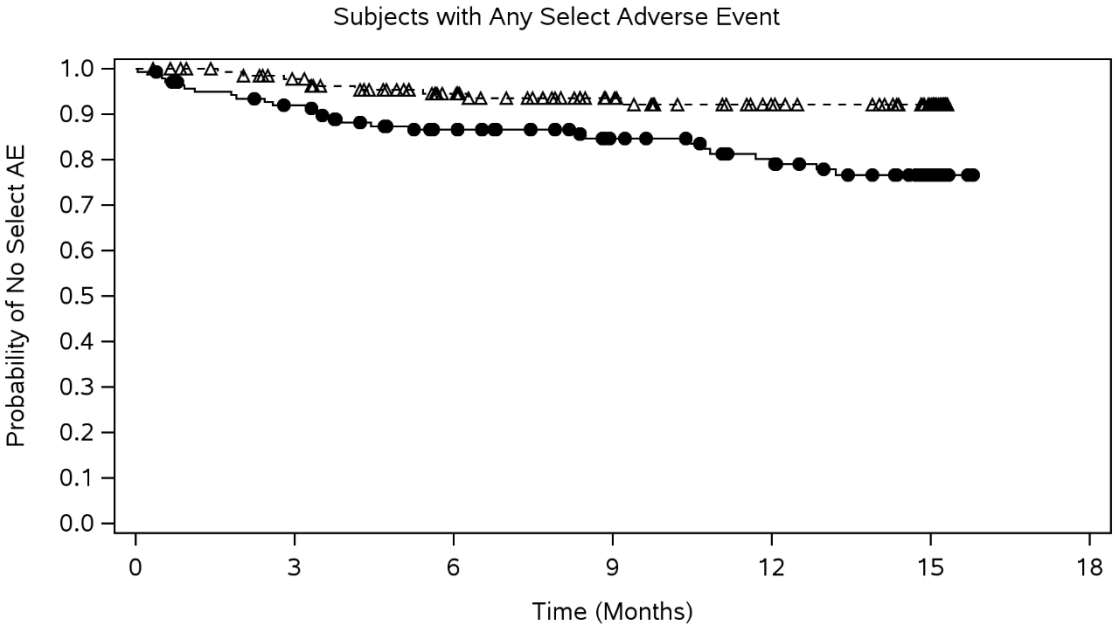
Figure 9.1
Kaplan-Meier Plot of Time to Significant Select Adverse Events - SAF



FEB2025 DBL.
Includes events reported between the first dose and 100 days after the last dose of the study therapy.
Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/figures
Program Name: rg-ae-ttae-ebr45.sas 25MAR2026:09:55:44

1.1.1.3.2 Schwere ausgewählte UE (CTCAE ≥3)

Figure 9.2
Kaplan-Meier Plot of Time to Significant Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3 - SAF



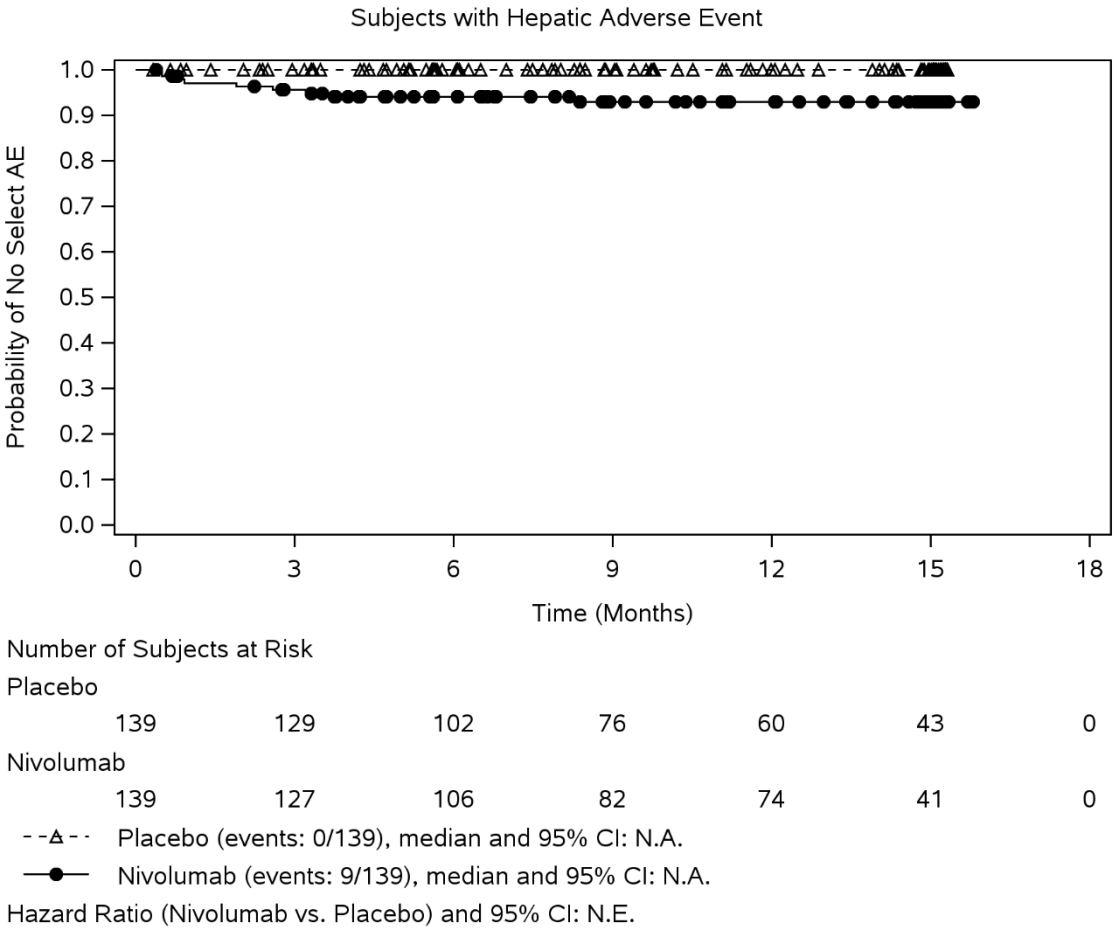
Number of Subjects at Risk

Placebo	139	126	101	74	59	43	0
Nivolumab	139	123	103	81	71	39	0

Placebo (events: 9/139), median and 95% CI: N.A.
Nivolumab (events: 27/139), median and 95% CI: N.A.
Hazard Ratio (Nivolumab vs. Placebo) and 95% CI: 2.880 (1.353, 6.133)

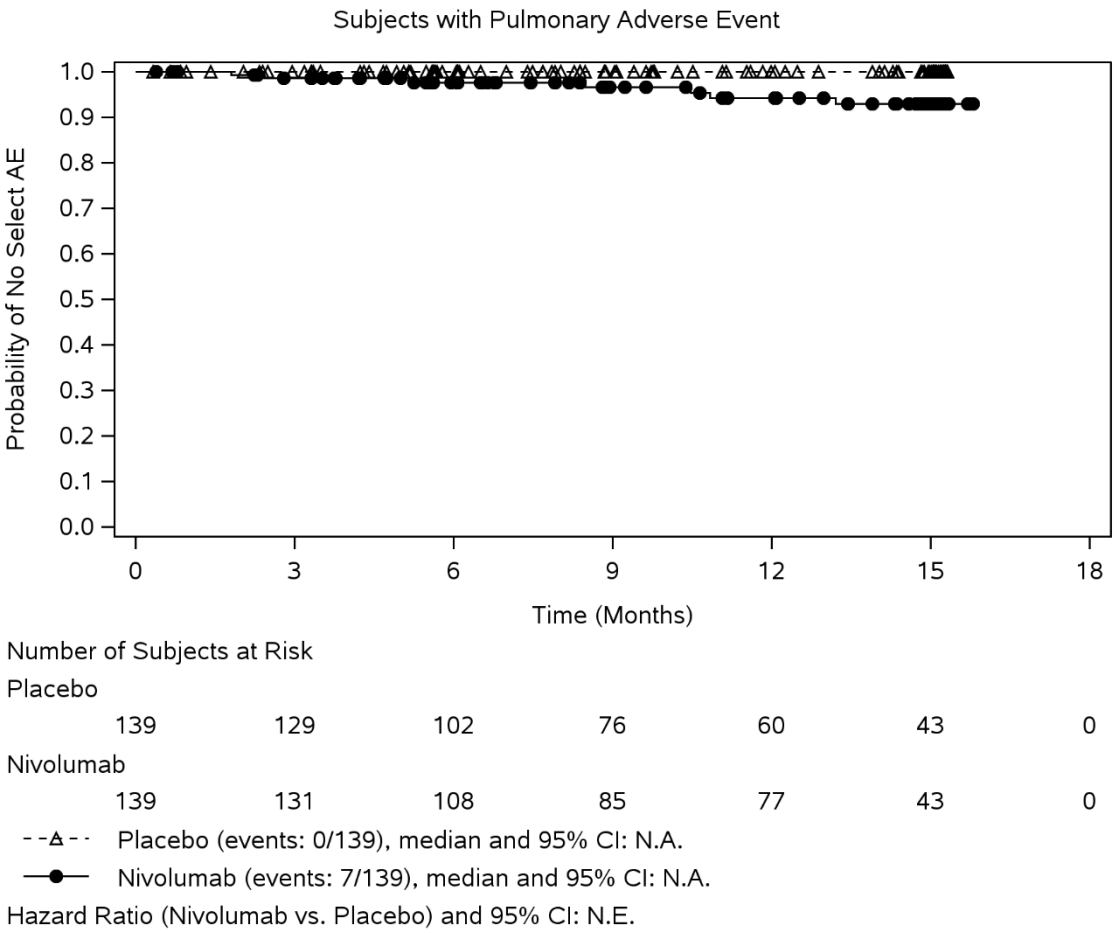
FEB2025 DBL.
Includes events reported between the first dose and 100 days after the last dose of the study therapy.
Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/figures
Program Name: rg-ae-ttae-ebr45.sas 25MAR2026:09:56:01

Figure 9.2
Kaplan-Meier Plot of Time to Significant Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3 - SAF



FEB2025 DBL.
Includes events reported between the first dose and 100 days after the last dose of the study therapy.
Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/figures
Program Name: rg-ae-ttae-ebr45.sas 25MAR2026:09:56:01

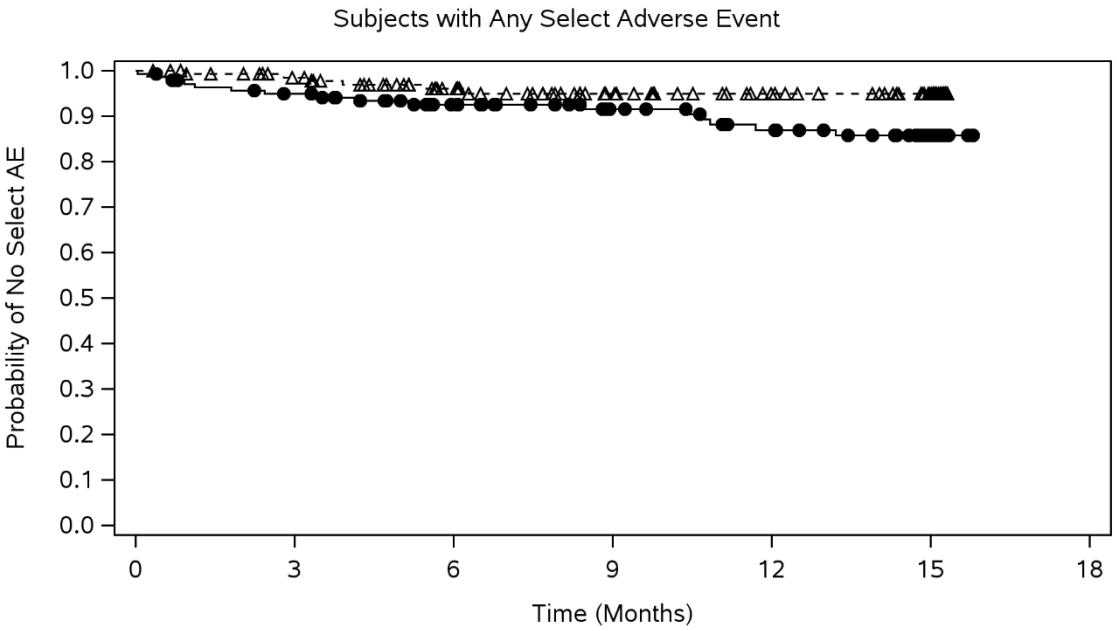
Figure 9.2
Kaplan-Meier Plot of Time to Significant Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3 - SAF



FEB2025 DBL.
Includes events reported between the first dose and 100 days after the last dose of the study therapy.
Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/figures
Program Name: rg-ae-ttae-ebr45.sas 25MAR2026:09:56:01

1.1.1.3.3 Ausgewählte SUE

Figure 9.3
Kaplan-Meier Plot of Time to Significant Serious Select Adverse Events - SAF



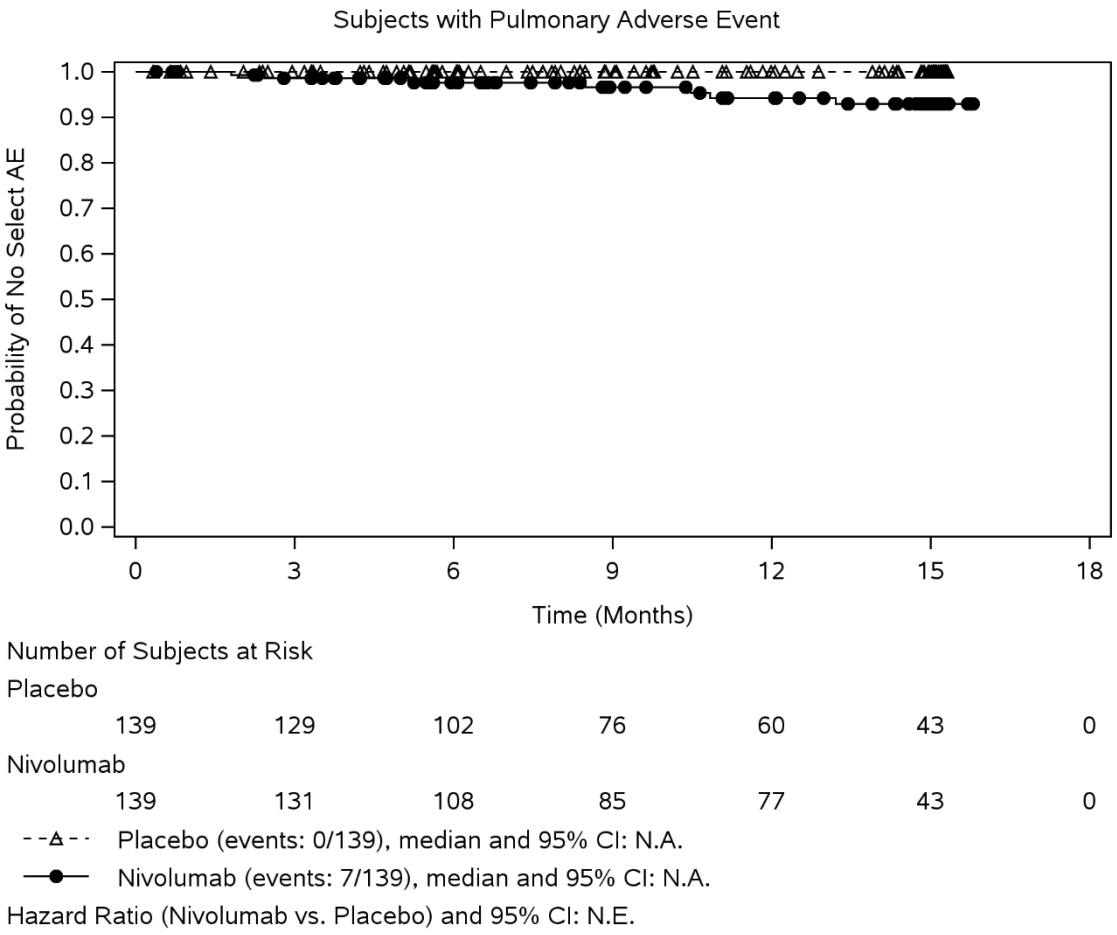
Number of Subjects at Risk

Placebo	139	127	102	75	60	43	0
Nivolumab	139	127	106	85	75	43	0

Placebo (events: 6/139), median and 95% CI: N.A.
Nivolumab (events: 16/139), median and 95% CI: N.A.
Hazard Ratio (Nivolumab vs. Placebo) and 95% CI: 2.488 (0.971, 6.373)

FEB2025 DBL.
Includes events reported between the first dose and 100 days after the last dose of the study therapy.
Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/figures
Program Name: rg-ae-ttae-ebr45.sas 25MAR2026:09:56:14

Figure 9.3
Kaplan-Meier Plot of Time to Significant Serious Select Adverse Events - SAF



FEB2025 DBL.
Includes events reported between the first dose and 100 days after the last dose of the study therapy.
Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/figures
Program Name: rg-ae-ttae-ebr45.sas 25MAR2026:09:56:14

1.1.1.4 Subgruppenanalysen

1.1.1.4.1 Jegliche ausgewählte UE

Table 9.1
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	139	80 (57.6)	5.42 (2.76, 8.05)	139	111 (79.9)	1.45 (0.95, 2.33)	1.788 (1.340, 2.386) <0.0001	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY								0.7976
YES	61	34 (55.7)	4.17 (1.38, N.A.)	57	45 (78.9)	0.95 (0.53, 2.33)	1.695 (1.085, 2.648) 0.0194	
NO	78	46 (59.0)	5.55 (2.79, 8.31)	82	66 (80.5)	1.71 (1.02, 2.86)	1.898 (1.300, 2.772) 0.0008	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:42

Table 9.1
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PRIOR CISPLATIN STATUS								0.9655
RECEIVED NEO-ADJUVANT	61	34 (55.7)	4.17 (1.38, N.A.)	57	45 (78.9)	0.95 (0.53, 2.33)	1.695 (1.085, 2.648) 0.0194	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	45	27 (60.0)	6.08 (2.79, 8.31)	50	40 (80.0)	1.64 (0.56, 2.99)	1.908 (1.168, 3.117) 0.0087	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	32	19 (59.4)	4.53 (1.48, N.A.)	27	22 (81.5)	2.10 (0.49, 4.44)	1.801 (0.971, 3.341) 0.0579	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:42

Table 9.1
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY								0.7968
YES	62	34 (54.8)	4.17 (1.38, N.A.)	61	47 (77.0)	0.95 (0.53, 2.33)	1.692 (1.087, 2.632) 0.0187	
NO	77	46 (59.7)	5.42 (2.79, 8.31)	78	64 (82.1)	1.71 (1.02, 2.86)	1.914 (1.307, 2.802) 0.0007	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:42

Table 9.1
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS								0.1927
N+	64	30 (46.9)	8.31 (2.79, N.A.)	60	47 (78.3)	1.38 (0.56, 2.76)	2.445 (1.544, 3.872) <0.0001	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	38	26 (68.4)	2.79 (1.22, 6.93)	38	31 (81.6)	1.45 (0.53, 3.71)	1.364 (0.808, 2.301) 0.2431	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	37	24 (64.9)	3.88 (0.85, 8.05)	41	33 (80.5)	2.04 (0.85, 3.22)	1.459 (0.860, 2.476) 0.1635	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:42

Table 9.1
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PATHOLOGICAL STATUS								0.0661
PT0-2	31	16 (51.6)	6.21 (1.74, N.A.)	26	21 (80.8)	0.89 (0.46, 2.83)	2.391 (1.244, 4.595) 0.0070	
PT3	80	50 (62.5)	2.79 (1.41, 6.93)	86	66 (76.7)	2.14 (1.12, 3.71)	1.292 (0.894, 1.866) 0.1716	
PT4A	27	14 (51.9)	8.05 (2.33, N.A.)	23	20 (87.0)	1.38 (0.53, 2.86)	2.990 (1.488, 6.009) 0.0013	
AGE CATEGORY I								0.1859
< 65	59	34 (57.6)	2.73 (1.38, N.A.)	67	52 (77.6)	2.30 (0.85, 4.21)	1.447 (0.939, 2.230) 0.0933	
>= 65	80	46 (57.5)	6.08 (3.22, 10.15)	72	59 (81.9)	1.35 (0.66, 1.91)	2.205 (1.494, 3.256) <0.0001	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:42

Table 9.1
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORY II								0.3129
< 65	59	34 (57.6)	2.73 (1.38, N.A.)	67	52 (77.6)	2.30 (0.85, 4.21)	1.447 (0.939, 2.230) 0.0933	
>= 65 AND < 75	59	34 (57.6)	6.28 (2.79, 10.97)	49	41 (83.7)	1.12 (0.53, 1.91)	2.456 (1.542, 3.911) <0.0001	
>= 75	21	12 (57.1)	5.42 (1.84, N.A.)	23	18 (78.3)	1.61 (0.53, 5.03)	1.877 (0.902, 3.907) 0.0910	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:42

Table 9.1
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.8520
US	23	18 (78.3)	1.35 (0.72, 5.42)	17	16 (94.1)	0.49 (0.03, 0.92)	1.984 (1.001, 3.931) 0.0470	
EUROPE	68	34 (50.0)	8.31 (2.79, N.A.)	72	54 (75.0)	2.50 (1.38, 4.50)	1.772 (1.152, 2.724) 0.0080	
ASIA	28	14 (50.0)	6.93 (1.08, N.A.)	33	26 (78.8)	1.38 (0.49, 3.22)	2.416 (1.238, 4.714) 0.0079	
REST OF WORLD	20	14 (70.0)	3.22 (1.45, 6.80)	17	15 (88.2)	0.95 (0.13, 4.24)	1.705 (0.817, 3.562) 0.1543	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:42

Table 9.1
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.1103
MALE	109	63 (57.8)	6.08 (2.79, 8.31)	101	84 (83.2)	1.38 (0.92, 2.33)	2.042 (1.470, 2.835) <0.0001	
FEMALE	30	17 (56.7)	1.38 (0.92, N.A.)	38	27 (71.1)	1.91 (0.56, 4.73)	1.179 (0.642, 2.165) 0.6034	
RACE								0.3017
WHITE	106	62 (58.5)	5.42 (2.37, 8.05)	103	82 (79.6)	1.71 (0.95, 2.76)	1.667 (1.198, 2.320) 0.0022	
ASIAN	28	14 (50.0)	6.93 (1.08, N.A.)	33	26 (78.8)	1.38 (0.49, 3.22)	2.416 (1.238, 4.714) 0.0079	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:42

Table 9.1
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BASELINE ECOG STATUS								0.0116*
0	83	48 (57.8)	6.08 (2.33, 12.16)	85	62 (72.9)	2.33 (1.45, 3.25)	1.365 (0.936, 1.992) 0.1024	
1	52	29 (55.8)	5.42 (2.33, 10.97)	51	47 (92.2)	0.53 (0.46, 0.95)	2.933 (1.830, 4.700) <0.0001	
SMOKING STATUS								0.0732
NEVER SMOKED	39	22 (56.4)	5.42 (1.22, N.A.)	41	36 (87.8)	0.95 (0.49, 1.84)	2.713 (1.559, 4.719) 0.0003	
CURRENT/FORMER	99	58 (58.6)	5.55 (2.76, 8.05)	96	73 (76.0)	2.20 (0.99, 3.71)	1.491 (1.056, 2.106) 0.0220	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:42

Table 9.1
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BASELINE HEMOGLOBIN								0.4691
<10 G/DL	14	9 (64.3)	4.53 (1.22, N.A.)	7	6 (85.7)	0.49 (0.16, 1.61)	2.905 (0.980, 8.611) 0.0449	
>=10 G/DL	125	71 (56.8)	5.55 (2.50, 10.15)	132	105 (79.5)	1.68 (0.95, 2.66)	1.769 (1.308, 2.392) 0.0002	
BASELINE CREATININE CLEARANCE								0.9392
<60 ML/MIN	60	36 (60.0)	4.53 (2.33, 10.97)	54	43 (79.6)	1.38 (0.85, 2.14)	1.802 (1.154, 2.815) 0.0087	
>=60 ML/MIN	79	44 (55.7)	5.55 (2.04, 10.15)	84	67 (79.8)	1.71 (0.92, 2.86)	1.778 (1.215, 2.603) 0.0027	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:42

Table 9.1
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)								0.5163
>30-60	28	16 (57.1)	3.29 (0.85, N.A.)	34	24 (70.6)	2.78 (0.46, 6.14)	1.334 (0.708, 2.514) 0.3711	
>60-90	65	38 (58.5)	2.79 (1.74, 6.93)	57	49 (86.0)	1.38 (0.56, 2.66)	1.828 (1.195, 2.796) 0.0050	
>90-120	41	23 (56.1)	8.05 (3.91, 12.16)	46	36 (78.3)	1.38 (0.85, 2.33)	2.102 (1.236, 3.574) 0.0052	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:42

Table 9.1
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INITIAL TUMOR ORIGIN								0.9157
URINARY BLADDER	115	65 (56.5)	5.55 (2.79, 8.31)	112	87 (77.7)	1.56 (0.95, 2.76)	1.726 (1.251, 2.382) 0.0008	
RENAL PELVIS	13	8 (61.5)	6.93 (0.46, N.A.)	19	17 (89.5)	1.38 (0.46, 3.71)	2.350 (0.962, 5.744) 0.0533	
URETER	11	7 (63.6)	2.50 (0.07, N.A.)	8	7 (87.5)	1.76 (0.20, N.A.)	1.878 (0.649, 5.440) 0.2306	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS								0.3496
PRESENCE	60	37 (61.7)	4.53 (1.41, 8.05)	61	48 (78.7)	2.10 (0.85, 3.25)	1.553 (1.010, 2.388) 0.0424	
ABSENCE	79	43 (54.4)	5.42 (2.76, N.A.)	78	63 (80.8)	1.38 (0.79, 2.33)	2.002 (1.357, 2.955) 0.0004	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:42

1.1.1.4.2 Schwere ausgewählte UE (CTCAE ≥3)

Table 9.2
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	139	9 (6.5)	N.A.	139	27 (19.4)	N.A.	2.923 (1.374, 6.219) 0.0035	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY								0.1135
YES	61	1 (1.6)	N.A.	57	11 (19.3)	N.A.	11.405 (1.472, 88.371) 0.0032	
NO	78	8 (10.3)	N.A.	82	16 (19.5)	N.A.	1.861 (0.796, 4.350) 0.1452	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:50

Table 9.2
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PRIOR CISPLATIN STATUS								0.2569
RECEIVED NEO-ADJUVANT	61	1 (1.6)	N.A.	57	11 (19.3)	N.A.	11.405 (1.472, 88.371) 0.0032	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	45	3 (6.7)	N.A.	50	9 (18.0)	N.A.	2.725 (0.738, 10.067) 0.1171	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	32	5 (15.6)	N.A.	27	7 (25.9)	N.A. (13.21, N.A.)	1.543 (0.488, 4.881) 0.4569	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:50

Table 9.2
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY								0.1351
YES	62	1 (1.6)	N.A.	61	11 (18.0)	N.A.	10.820 (1.396, 83.847) 0.0043	
NO	77	8 (10.4)	N.A.	78	16 (20.5)	N.A.	1.945 (0.832, 4.546) 0.1178	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:50

Table 9.2
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS								0.5496
N+	64	5 (7.8)	N.A.	60	10 (16.7)	N.A.	1.888 (0.643, 5.546) 0.2394	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	38	3 (7.9)	N.A.	38	10 (26.3)	N.A. (10.84, N.A.)	3.607 (0.992, 13.108) 0.0371	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	37	1 (2.7)	N.A.	41	7 (17.1)	N.A.	6.041 (0.743, 49.108) 0.0551	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:50

Table 9.2
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PATHOLOGICAL STATUS								0.5768
PT0-2	31	2 (6.5)	N.A.	26	2 (7.7)	N.A.	1.139 (0.160, 8.093) 0.8966	
PT3	80	3 (3.8)	N.A.	86	14 (16.3)	N.A.	3.967 (1.139, 13.821) 0.0194	
PT4A	27	4 (14.8)	N.A.	23	8 (34.8)	N.A. (12.06, N.A.)	2.410 (0.723, 8.034) 0.1395	
AGE CATEGORY I								0.9103
< 65	59	2 (3.4)	N.A.	67	8 (11.9)	N.A.	3.495 (0.741, 16.475) 0.0918	
>= 65	80	7 (8.8)	N.A.	72	19 (26.4)	N.A.	2.998 (1.260, 7.134) 0.0091	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:50

Table 9.2
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORY II								0.9904
< 65	59	2 (3.4)	N.A.	67	8 (11.9)	N.A.	3.495 (0.741, 16.475) 0.0918	
>= 65 AND < 75	59	5 (8.5)	N.A.	49	12 (24.5)	N.A.	2.884 (1.016, 8.186) 0.0370	
>= 75	21	2 (9.5)	N.A.	23	7 (30.4)	N.A. (10.48, N.A.)	2.900 (0.600, 14.024) 0.1657	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:50

Table 9.2
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.7289
US	23	2 (8.7)	N.A.	17	5 (29.4)	N.A. (3.35, N.A.)	3.566 (0.692, 18.385) 0.1045	
EUROPE	68	4 (5.9)	N.A.	72	11 (15.3)	N.A.	2.333 (0.742, 7.333) 0.1354	
ASIA	28	0	N.A.	33	8 (24.2)	N.A. (12.85, N.A.)	N.M.E. 0.0062	
REST OF WORLD	20	3 (15.0)	N.A.	17	3 (17.6)	N.A.	1.063 (0.214, 5.273) 0.9406	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:50

Table 9.2
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9886
MALE	109	9 (8.3)	N.A.	101	21 (20.8)	N.A.	2.446 (1.119, 5.345) 0.0205	
FEMALE	30	0	N.A.	38	6 (15.8)	N.A.	N.M.E. 0.0330	
RACE								0.9889
WHITE	106	8 (7.5)	N.A.	103	18 (17.5)	N.A.	2.156 (0.937, 4.960) 0.0641	
ASIAN	28	0	N.A.	33	8 (24.2)	N.A. (12.85, N.A.)	N.M.E. 0.0062	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:50

Table 9.2
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BASELINE ECOG STATUS								0.1519
0	83	2 (2.4)	N.A.	85	15 (17.6)	N.A.	7.073 (1.617, 30.945) 0.0024	
1	52	6 (11.5)	N.A.	51	12 (23.5)	N.A.	1.984 (0.745, 5.289) 0.1623	
SMOKING STATUS								0.2596
NEVER SMOKED	39	1 (2.6)	N.A.	41	8 (19.5)	N.A.	7.767 (0.971, 62.120) 0.0221	
CURRENT/FORMER	99	8 (8.1)	N.A.	96	18 (18.8)	N.A.	2.186 (0.950, 5.034) 0.0593	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:50

Table 9.2
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BASELINE HEMOGLOBIN								0.8052
<10 G/DL	14	2 (14.3)	N.A. (5.42, N.A.)	7	3 (42.9)	N.A. (0.56, N.A.)	3.712 (0.616, 22.348) 0.1249	
>=10 G/DL	125	7 (5.6)	N.A.	132	24 (18.2)	N.A.	3.082 (1.327, 7.157) 0.0058	
BASELINE CREATININE CLEARANCE								0.1203
<60 ML/MIN	60	7 (11.7)	N.A.	54	11 (20.4)	N.A.	1.786 (0.692, 4.610) 0.2238	
>=60 ML/MIN	79	2 (2.5)	N.A.	84	16 (19.0)	N.A.	7.007 (1.610, 30.495) 0.0025	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:50

Table 9.2
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)								0.6241
>30-60	28	1 (3.6)	N.A.	34	6 (17.6)	N.A.	4.984 (0.599, 41.441) 0.0988	
>60-90	65	3 (4.6)	N.A.	57	12 (21.1)	N.A.	4.288 (1.210, 15.199) 0.0139	
>90-120	41	4 (9.8)	N.A.	46	9 (19.6)	N.A.	2.102 (0.647, 6.831) 0.2060	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:50

Table 9.2
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events with CTCAE Grade >=3
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INITIAL TUMOR ORIGIN								>0.9999
URINARY BLADDER	115	9 (7.8)	N.A.	112	23 (20.5)	N.A.	2.523 (1.167, 5.455) 0.0148	
RENAL PELVIS	13	0	N.A.	19	3 (15.8)	N.A. (10.84, N.A.)	N.M.E. 0.1880	
URETER	11	0	N.A.	8	1 (12.5)	N.A. (1.81, N.A.)	N.M.E. 0.2100	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS								0.9891
PRESENCE	60	0	N.A.	61	10 (16.4)	N.A.	N.M.E. 0.0018	
ABSENCE	79	9 (11.4)	N.A.	78	17 (21.8)	N.A.	1.846 (0.822, 4.145) 0.1314	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:50

1.1.1.4.3 Ausgewählte SUE

Table 9.3
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Serious Select Adverse Events Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	139	6 (4.3)	N.A.	139	16 (11.5)	N.A.	2.531 (0.990, 6.471) 0.0446	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY								0.9916
YES	61	0	N.A.	57	6 (10.5)	N.A.	N.M.E. 0.0172	
NO	78	6 (7.7)	N.A.	82	10 (12.2)	N.A.	1.559 (0.566, 4.292) 0.3867	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:56

Table 9.3
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Serious Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PRIOR CISPLATIN STATUS								0.9990
RECEIVED NEO-ADJUVANT	61	0	N.A.	57	6 (10.5)	N.A.	N.M.E. 0.0172	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	45	2 (4.4)	N.A.	50	4 (8.0)	N.A.	1.801 (0.330, 9.839) 0.4906	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	32	4 (12.5)	N.A.	27	6 (22.2)	N.A. (13.21, N.A.)	1.705 (0.479, 6.070) 0.4045	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:56

Table 9.3
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Serious Select Adverse Events Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY								0.9916
YES	62	0	N.A.	61	6 (9.8)	N.A.	N.M.E. 0.0203	
NO	77	6 (7.8)	N.A.	78	10 (12.8)	N.A.	1.627 (0.591, 4.481) 0.3412	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:56

Table 9.3
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Serious Select Adverse Events Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS								N.M.E.
N+	64	2 (3.1)	N.M.E.	60	7 (11.7)	N.M.E.	N.M.E.	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	38	3 (7.9)	N.M.E.	38	6 (15.8)	N.M.E.	N.M.E.	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	37	1 (2.7)	N.M.E.	41	3 (7.3)	N.M.E.	N.M.E.	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:56

Table 9.3
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Serious Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PATHOLOGICAL STATUS								0.4236
PT0-2	31	1 (3.2)	N.A.	26	2 (7.7)	N.A.	2.348 (0.213, 25.912) 0.4726	
PT3	80	2 (2.5)	N.A.	86	9 (10.5)	N.A.	3.659 (0.789, 16.972) 0.0759	
PT4A	27	3 (11.1)	N.A.	23	2 (8.7)	N.A.	0.762 (0.127, 4.584) 0.7655	
AGE CATEGORY I								0.9048
< 65	59	1 (1.7)	N.A.	67	3 (4.5)	N.A.	2.439 (0.252, 23.562) 0.4261	
>= 65	80	5 (6.3)	N.A.	72	13 (18.1)	N.A.	2.819 (1.005, 7.911) 0.0395	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:56

Table 9.3
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Serious Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORY II								0.9941
< 65	59	1 (1.7)	N.A.	67	3 (4.5)	N.A.	2.439 (0.252, 23.562) 0.4261	
>= 65 AND < 75	59	3 (5.1)	N.A.	49	7 (14.3)	N.A.	2.755 (0.712, 10.653) 0.1255	
>= 75	21	2 (9.5)	N.A.	23	6 (26.1)	N.A. (10.48, N.A.)	2.512 (0.505, 12.501) 0.2443	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:56

Table 9.3
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Serious Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.9158
US	23	1 (4.3)	N.A.	17	2 (11.8)	N.A.	2.543 (0.230, 28.059) 0.4296	
EUROPE	68	3 (4.4)	N.A.	72	8 (11.1)	N.A.	2.235 (0.592, 8.438) 0.2229	
ASIA	28	0	N.A.	33	4 (12.1)	N.A.	N.M.E. 0.0614	
REST OF WORLD	20	2 (10.0)	N.A.	17	2 (11.8)	N.A.	1.140 (0.160, 8.093) 0.8963	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:56

Table 9.3
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Serious Select Adverse Events Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9909
MALE	109	6 (5.5)	N.A.	101	12 (11.9)	N.A.	2.045 (0.766, 5.459) 0.1445	
FEMALE	30	0	N.A.	38	4 (10.5)	N.A.	N.M.E. 0.0781	
RACE								0.9914
WHITE	106	5 (4.7)	N.A.	103	11 (10.7)	N.A.	2.058 (0.714, 5.927) 0.1719	
ASIAN	28	0	N.A.	33	4 (12.1)	N.A.	N.M.E. 0.0614	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:56

Table 9.3
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Serious Select Adverse Events Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BASELINE ECOG STATUS								0.3991
0	83	2 (2.4)	N.A.	85	10 (11.8)	N.A.	4.561 (0.998, 20.843) 0.0316	
1	52	3 (5.8)	N.A.	51	6 (11.8)	N.A.	1.930 (0.483, 7.721) 0.3436	
SMOKING STATUS								0.3095
NEVER SMOKED	39	1 (2.6)	N.A.	41	6 (14.6)	N.A.	5.713 (0.688, 47.468) 0.0680	
CURRENT/FORMER	99	5 (5.1)	N.A.	96	9 (9.4)	N.A.	1.698 (0.568, 5.075) 0.3379	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:56

Table 9.3
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Serious Select Adverse Events Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BASELINE HEMOGLOBIN								0.6774
<10 G/DL	14	1 (7.1)	N.A. (5.42, N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.66, N.A.)	4.109 (0.372, 45.334) 0.2106	
>=10 G/DL	125	5 (4.0)	N.A.	132	14 (10.6)	N.A.	2.467 (0.888, 6.855) 0.0733	
BASELINE CREATININE CLEARANCE								0.9907
<60 ML/MIN	60	6 (10.0)	N.A.	54	8 (14.8)	N.A.	1.458 (0.506, 4.204) 0.4828	
>=60 ML/MIN	79	0	N.A.	84	8 (9.5)	N.A.	N.M.E. 0.0094	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:56

Table 9.3
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

Serious Select Adverse Events Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI](mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)								0.3924
>30-60	28	1 (3.6)	N.A.	34	3 (8.8)	N.A.	2.396 (0.248, 23.108) 0.4355	
>60-90	65	1 (1.5)	N.A.	57	7 (12.3)	N.A.	7.214 (0.887, 58.677) 0.0306	
>90-120	41	4 (9.8)	N.A.	46	6 (13.0)	N.A.	1.377 (0.389, 4.883) 0.6184	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:56

Table 9.3
Subgroup Time-Adjusted Analyses of Serious Select Adverse Events
on Hazard Ratio
SAF

Select Adverse Events Category: Any Select Adverse Events

	Placebo			Nivolumab			Nivolumab vs. Placebo	
Serious Select Adverse Events Subgroup	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INITIAL TUMOR ORIGIN								>0.9999
URINARY BLADDER	115	6 (5.2)	N.A.	112	12 (10.7)	N.A.	1.917 (0.719, 5.113) 0.1855	
RENAL PELVIS	13	0	N.A.	19	3 (15.8)	N.A. (10.84, N.A.)	N.M.E. 0.1880	
URETER	11	0	N.A.	8	1 (12.5)	N.A. (1.81, N.A.)	N.M.E. 0.2100	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS								0.9914
PRESENCE	60	0	N.A.	61	6 (9.8)	N.A.	N.M.E. 0.0185	
ABSENCE	79	6 (7.6)	N.A.	78	10 (12.8)	N.A.	1.659 (0.603, 4.569) 0.3218	

FEB2025 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of the study therapy.
MedDRA Version: 27.1; CTCAE Version 4.0. HR = hazard ratio; KME = Kaplan-Meier estimate; N.M.E. = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to first AE. (2) Unstratified log-rank test.
(3) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Placebo
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma274_202502/prog/tables
Program Name: rt-ae-tsubslaehr-ebr45.sas 25MAR2026:10:50:56

5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	25.03.2026
Stellungnahme zu	Nivolumab 2025-12-15-D-1280
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.39 Z. 19ff	**Scheitern des kurativen Therapieansatzes - Statistische Methodik** <u>Das IQWiG merkt an:</u> „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." Anmerkung: Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird vom pU als Disease Free Survival (DFS) operationalisiert. Sowohl aus medizinischer als auch aus statistischer Perspektive ist die Verlängerung der Zeit bis zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes und nicht alleine die Verringerung der Häufigkeit	<u>*Aus den Tragenden Gründen S. 9 ff:*</u> *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.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	als klinisch relevant anzusehen. Daher wird das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vom pU als sinnvollerweise als TTE-Analyse ausgewertet. So ist im Versorgungsalltag nicht nur die Frage relevant, ob ein solches Ereignis auftritt, sondern auch der Zeitpunkt, wann das Ereignis auftritt, ist für die Patient:innen von großer Bedeutung. Da die Patient:innen nur so lange gesund sind, bis sie ein Ereignis erleiden und sie ab dem Zeitpunkt der Diagnose häufig lebenslang belastende Therapien über sich ergehen lassen müssen, ist das Ziel einer adjuvanten Behandlung, diese Ereignisse komplett oder so lange wie möglich zu vermeiden und das DFS zu verlängern. Zudem ist aus statistischer Perspektive eine TTE-Analyse einer Betrachtung von binären Effektmaßen, wie beispielsweise dem RR, für eine sachgerechte Betrachtung des Auftretens von Ereignissen aus folgenden Gründen vorzuziehen: • Die Fallzahlberechnung im Rahmen einer klinischen Studie basiert auf dem primären Endpunkt, welcher in den meisten onkologischen Studien eine TTE Analyse darstellt. • Auch bietet eine TTE-Analyse den Vorteil, dass in die Berechnung neben dem Ereignis „Auftreten eines Rezidivs“ auch die Zeit, bis	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 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).

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieses auftritt, mit eingeht und somit zusätzliche Informationen beinhaltet. • In einer TTE-Analyse werden Patient:innen, welche noch kein Event hatten, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Diese Information geht bei der Betrachtung von Anteilswerten verloren. So würde bei der Betrachtung der Anteile der Informationsgehalt der Patient:innen, welche 18 Monate beobachtet werden und kein Event haben, gleichgesetzt werden mit dem Informationsgehalt der Patient:innen, welche erst seit zwei Monaten beobachtet werden und kein Event haben, da bei der Betrachtung von Anteilen die zusätzliche Information der Zensierungszeit fehlt. Vorgeschlagene Änderung: Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird operationalisiert als DFS und aufgrund der Relevanz des zeitlichen Auftretens der Rezidive mittels TTE-Analyse bewertet. Damit ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Zusatznutzen.	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Scheitern des kurativen Therapieansatzes – potentielle Effektmodifikation Das IQWiG merkt an: „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	*Aus den Tragenden Gründen S. 9 ff:* 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.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Effekt zum Vorteil von Nivolumab. Bei Frauen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.“ Anmerkung: Wie angemerkt vernachlässigt die Ereignisrate den Zeitpunkt des Eintretens des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes. Die Operationalsierung über eine TTE-Analyse (wie sie im Endpunkt DFS erfolgt) ist der Betrachtung von Ereignisraten vorzuziehen. Bei Betrachtung der Subgruppen für DFS zeigen sich keine potentiellen Effektmodifikationen. Dennoch leitet das IQWiG den Zusatznutzen für diesen Endpunkt getrennt nach Geschlecht ab. Dies ist aus folgenden Gründen nicht sachgerecht: Nur bei Betrachtung der Ereignisrate tritt eine Effektmodifikation auf, bei Betrachtung der TTE-Analyse besteht keine Effektmodifikation. Diese potentielle Effektmodifikation beruht auf einer geringen Anzahl Patientinnen und ist mutmaßlich ein Zufallsfund. Der Effekt bei Patientinnen ist zwar nicht signifikant, der Effektschätzer zeigt jedoch einen positiven Effekt auch für	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen, wenngleich er – auch wegen der geringen Anzahl Patientinnen – keine statistische Signifikanz erreicht. Vorgeschlagene Änderung: Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird operationalisiert als DFS. Damit ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Zusatznutzen. Es bestehen keine relevanten Effektmodifikationen.	
S. I.26 Z. 8 ff	**Beobachtungszeiten von patientenberichteten Endpunkten und Unerwünschten Ereignissen** Das IQWiG merkt an: "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." Anmerkung:	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es erfolgte eine valide Erhebung der patientenberichteten Endpunkte gemäß Präspezifizierung bis ca. 100 Tage nach Behandlungsende. Dies sind ca. 14 Monate im Interventions- und ca. 10 Monate im Vergleichsarm der Studie CA209-274. Die unerwünschten Ereignisse werden, wie in klinischen Studien üblich für einen festen Zeitraum nach Behandlungsende nachbeobachtet. Dies stellt sicher, dass beobachtete Effekte kausal mit der Intervention zusammenhängen können und nicht durch z.B. Folgetherapien verzerrt werden. Vorgeschlagene Änderung: Die vorliegende Evidenz für patientenberichtete Endpunkte und unerwünschte Ereignisse lässt Aussagen für den Zeitraum der Behandlung zuzüglich der Nachbeobachtungszeit zu.	
S. I.40 Z. 17ff	**Nebenwirkungen – Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse** <u>Das IQWiG merkt an:</u> „Obwohl der pU in der Vergangenheit wie auch der Erstbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignete Auswertungen zu immunvermittelten UEs, SUEs und schweren UEs vorgelegt hat,	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <u>*Aus den Tragenden Gründen S. 10 ff:*</u>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.“ Anmerkung: UESI sind vordefinierte Ereignisse, die spezifisch auf den Wirkmechanismus des Prüfpräparats zugeschnitten sind, um dessen bekannte oder vermutete Risiken proaktiv zu überwachen. Wenn der Interventionsarm auf einem völlig anderen Wirkprinzip beruht als der Kontrollarm, führt diese Fokussierung zwangsläufig zu einer erhöhten Beobachtungsrate von UESI im Interventionsarm, ohne	*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.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass dies direkt ein schlechteres Sicherheitsprofil im Gesamten bedeuten muss. Die UESI werden im Dossier bereits auf zwei wesentliche Weisen adäquat für die Bewertung der Nebenwirkungen berücksichtigt: Zum einen sind sie integraler Bestandteil der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse. Darüber hinaus werden die UESI im Rahmen der Einzelauswertungen nach SOC und PT berücksichtigt. Eine kumulierte Auswertung der AEOSI ist nach der aktuellen G-BA-Formatvorlage explizit nicht mehr vorgesehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die UESI sind in den vorgelegten Gesamtraten sowie den Einzelauswertungen nach SOC und PT vorgabenkonform und vollständig abgebildet. Eine gesonderte, kumulierte wird von der aktuellen G-BA-Formatvorlage nicht gefordert. Folglich ist die isolierte Darstellung der UESI nicht nötig.	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	31. März 2026
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des muskelinvasiven Urothelkarzinoms indiziert – Vorgangsnummer 2025-12-15-D-1280
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend zu der am 16.03.2026 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Nivolumab (OPDIVO®) Stellung (Vorgangsnummer 2025-12-15-D-1280). Im relevanten Anwendungsgebiet ist Nivolumab zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des muskelinvasiven Urothelkarzinoms [1]. AstraZeneca vertreibt in Deutschland den für die MIBC-Behandlung zugelassenen Programmed-Death-Ligand 1 (PD-L1) -Inhibitor Durvalumab (Imfinzi®) und ist daher vom genannten Nutzenbewertungsverfahren betroffen [2].	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Fragestellung der Nutzenbewertung</u> In der Nutzenbewertung des IQWiG wird kritisiert, dass die in der Studie CheckMate-274 angewandten Folgetherapien nicht den heutigen Versorgungsstandard in dieser Indikation gemäß der gültigen S3-Leitlinie abbilden würden. Insbesondere wird dabei auf die fehlende Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin hingewiesen. Als Folge dessen werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als nicht bewertbar eingestuft. Im Folgenden nimmt AstraZeneca zu einzelnen spezifischen Aspekten der IQWiG-Nutzenbewertung Stellung: - Interpretierbarkeit und Relevanz der Daten zum Gesamtüberleben V. **Interpretierbarkeit und Relevanz der Daten zum Gesamtüberleben** <u>IQWiG-Nutzenbewertung</u>	*<u>Aus den Tragenden Gründen S. 8 ff:</u>* 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.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.11	*„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.*”	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Position AstraZeneca:</u> Der Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab war zu keinem Zeitpunkt der für die Nutzenbewertung relevanten Studie als Versorgungsstandard verfügbar und etabliert gewesen. Die Zulassung der Kombination erfolgte nach dem relevanten Datenschnitt [3] und konnte daher nicht als Folgetherapie im vorliegenden Patientenkollektiv angewendet werden. Grundsätzlich gilt es zu betonen, dass es nicht möglich ist, perspektivischen Therapiestandards in einer klinischen Studie Rechnung zu tragen. Weiterhin vertritt AstraZeneca die Position, dass potenzielle Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit – sofern vorhanden – lediglich die Aussagesicherheit des Zusatznutzens beeinflussen können, nicht aber zu einer gänzlich fehlenden Berücksichtigung der Ergebnisse dieses Endpunktes führen dürfen.	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)*. 2026; Projekt: A25-154. Version: 1.0:[Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9420/2026-03-16_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-1280.pdf.

2. AstraZeneca GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. 2026 März 2026; Available from: https://www.fachinfo.de/fi/detail/022230/imfinzi-r-50-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung.

3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (OPDIVO®). Modul 4 R. Zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC*. 2025; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9418/2025_12_12_Modul4R_Nivolumab.pdf.

5.4 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH

Datum	07. April 2026
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®) (Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie)
Stellungnahme von	*Astellas Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Astellas Pharma GmbH nimmt zu der am 16.03.2026 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Nivolumab (Verfahren D-1280) im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung [1]. Das Nutzenbewertungsverfahren D-1280 betrifft die Neubewertung von Nivolumab nach Fristablauf im Anwendungsgebiet Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des muskelinvasiven Urothel-karzinoms [1, 2]. Astellas ist Zulassungsinhaber von Enfortumab vedotin (Padcev™), welches in folgenden Anwendungsgebieten (AWG) zugelassen ist [3]: - in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen. - als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen Programmed Death Receptor-1- oder Programmed Death Ligand-1-Inhibitor erhalten haben.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.11	**Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens** **Anmerkung:** Das IQWiG setzt sich in seinem Bewertungsbericht intensiv mit eingesetzten Folgetherapien auseinander und kommt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben „nicht interpretierbar“ seien. Das IQWiG begründet seine Bewertung damit, dass nicht abschließend beurteilt werden könne, „in welchem Ausmaß die Mängel in den eingesetzten Folgetherapien die Ergebnisse des Gesamtüberlebens beeinflussen“. Astellas ist der Auffassung, dass eine vollständige Nichtberücksichtigung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ nicht sachgerecht ist. Zudem sind die Ausführungen des IQWiG punktuell nicht nachvollziehbar, was im Folgenden ausgeführt wird. Das IQWiG weist in seiner Bewertung maßgeblich auf zwei kritische Aspekte hin: 1. Eine unzureichende Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im fortgeschrittenen/metastasierten Setting	*<u>Aus den Tragenden Gründen S. 8 ff:</u>* 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.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2. Eine unzureichende Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, die maßgeblich den Vergleichsarm betreffen. Zu 1.) Hinsichtlich der begrenzten Anwendung des neuen Therapiestandards Enfortumab Vedotin geht hervor, dass der zugrundeliegende Datenschnitt der Studie CA209-274 bereits im Februar 2021, also weit vor der Zulassung von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab, erfolgte. Das IQWiG bestätigt in seiner Nutzenbewertung, dass es aus diesem Grund nachvollziehbar sei, dass kein Patient nach Auftreten eines Rezidivs in der Studie CA209-274 mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab behandelt werden konnte. Zu 2.) Das IQWiG gibt an, dass lediglich 51,8 % der Patienten, die im Vergleichsarm eine Folgetherapie erhielten, eine Immuntherapie erhalten haben und stuft diesen Anteil aufgrund der derzeitigen Leitlinienempfehlungen als gering ein. **Vorgeschlagene Änderung:** Die aus der CA209-274 hervorgehenden Anteilswerte entsprechen im Wesentlichen den bekannten Anteilen in der Versorgung [4]. Die Wahl der Therapie bzw. Folgetherapie ist patientenindividuell und abhängig von vielfältigen Faktoren wie dem Patientenwunsch, dem	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesundheitszustand des Patienten und den Nebenwirkungsprofilen der Therapieoptionen [5]. Unabhängig davon sind die vergleichenden Resultate der randomisierten und kontrollierten Phase III Studie CA209-274 unabhängig von etwaigen Folgetherapien interpretierbar. Daher sind aus Sicht von Astellas die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben interpretierbar und sollten im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden.	
II.11-II.12	**Herleitung der Zielpopulation** **Anmerkung:** In Schritt 1 zur Herleitung der Größe der Zielpopulation bestimmt der Hersteller die Anzahl an Patienten, die einer radikalen Zystektomie unterzogen werden. Der angegebene Wert ist aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheit behaftet, die auch teilweise vom IQWiG adressiert werden. Im Wesentlichen führen zwei Aspekte zu einer Überschätzung der Population: Der pharmazeutische Unternehmer (pU) geht davon aus, dass alle Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie unterziehen, Patienten mit Harnblasenkarzinom sind. Das IQWiG merkt korrekt an, dass durch dieses Vorgehen auch „Patientengruppen aufgegriffen [werden], die jedoch gemäß Anwendungsgebiet nicht	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. *<u>Aus den Tragenden Gründen S. 14 ff:</u>* 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.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von der Zielpopulation umfasst sind“. Der pU geht in Schritt 2 ferner davon aus, dass nur bei Patienten eine radikale Zystektomie durchgeführt wird, die sich in Stadium II und III befinden. Das IQWiG weist darauf hin, dass gemäß S3-Leitlinie eine „palliative Zystektomie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem (pT4b) und / oder metastasiertem (M1) Stadium durchgeführt werden“ kann. Gleichermaßen kann eine „Frühzystektomie“ auch bei Patienten in Stadium I angezeigt sein. Daher fehlt eine Einschränkung der Patienten aus Schritt 1 auf Patienten in Stadium II und III, bevor die weitere Einschränkung auf Patienten mit hohem Rezidivrisiko in Schritt 2 erfolgen kann.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2026): Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Projekt: A25-154; IQWiG-Berichte – Nr. 2203. [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9420/2026-03-16_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-1280.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1294/.
3. Astellas (2022): Padcev™ 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2025 [Zugriff: 24.11.2025]. URL: http://www.fachinfo.de.
4. Niegisch G, Grimm MO, Hardtstock F, Krieger J, Starry A, Osowski U, et al. (2024): Treatment patterns and clinical outcomes in metastatic urothelial carcinoma: a German retrospective real-world analysis. Future Oncol; 20(19):1351–66.
5. European Association of Urology (EAU) (2026): EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (2026). [Zugriff: 16.03.2026]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2026_2026-03-12-154326_cgak.pdf.

5.5 Stellungnahme Pierre Fabre Pharma GmbH

Datum	07.04.2026
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo)
Stellungnahme von	*Pierre Fabre Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gegenstand der Stellungnahme ist die Neubewertung nach Fristablauf von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten im adjuvanten Setting bei erwachsenen Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) mit Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG basiert maßgeblich auf der randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie CA209-274. Das IQWiG kommt in seiner Gesamtbewertung zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Frauen nicht belegt ist. Für Männer leitet das IQWIG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab. Diese Bewertung stützt sich dabei vor allem auf methodische Unsicherheiten und Einschränkungen der Interpretierbarkeit einzelner Endpunkte. Vor diesem Hintergrund nimmt Pierre Fabre als externer industrieller Stakeholder Stellung zu ausgewählten methodischen und inhaltlichen Aspekten der Nutzenbewertung, die aus unserer Sicht für das Verständnis der Ergebnisse und deren Einordnung im Kontext der aktuellen Versorgungssituation von Bedeutung sind. Adressiert werden dabei insbesondere die Interpretierbarkeit zentraler Endpunkte, die Definition der betrachteten Patientenpopulation sowie	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pierre Fabre

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die aktuelle Versorgungssituation. Aus Sicht von Pierre Fabre lassen sich folgende zentrale Einordnungen ableiten: • Die vom IQWiG identifizierten Einschränkungen zur Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens resultieren überwiegend aus der Weiterentwicklung des Therapiestandards seit Durchführung der Studie und weniger aus methodischen Defiziten des Studiendesigns. • Die Studienpopulation (hinsichtlich Cisplatin-ungeeigneter Patientinnen und Patienten) bildet klinische Entscheidungsrealitäten ab, in denen neben medizinischen Kriterien auch informierte Patientenpräferenzen eine Rolle spielen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34, Z. 11 ff; S. 34, Z. 26 ff.;	Anmerkung: **<u>1. Gesamtüberleben</u>** <u>Kritikpunkt des IQWIG:</u> „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].“ […] „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.	<u>*Aus den Tragenden Gründen S. 9 ff:*</u> 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.

Stellungnehmer: Pierre Fabre

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35, Z. 4 ff.; S. 35, Z. 11 f.	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.“ […] „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.“ […] „Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als nicht interpretierbar eingestuft“	

Stellungnehmer: Pierre Fabre

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Stellungnahme Pierre Fabre:</u> Die Einschätzung des IQWiG zur eingeschränkten Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens ist nachvollziehbar, da sich die Therapielandschaft im fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinom seit Durchführung der Studie CA209-274 erheblich weiterentwickelt hat. Die fehlende Anwendung heute etablierter Therapieoptionen stellt primär eine zeitlich bedingte Limitation im Hinblick auf die heutige Therapielandschaft dar und ist nicht auf inhärente methodische Schwächen des Studiendesigns zurückzuführen. Vor diesem Hintergrund sollte die eingeschränkte Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens kontextualisiert werden. Vorgeschlagene Änderung: Klarstellung, dass die eingeschränkte Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens überwiegend auf den zum Zeitpunkt der Studie geltenden Versorgungsstandard zurückzuführen ist.	

Stellungnehmer: Pierre Fabre

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10, Z. 14 ff;	Anmerkung: **2. Definition der Population „Cisplatin-ungeeignet“** Kritikpunkt des IQWIG: „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 (≥ Grad 2 Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4), periphere Neuropathie (≥ 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	*Aus den Tragenden Gründen S. 7 ff:* Unsicherheiten der Studie CA209-274 hinsichtlich der relevanten Teilpopulation, für die eine Cisplatin-haltige Therapie nicht infrage kommt 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

Stellungnehmer: Pierre Fabre

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11, Z. 3 ff.; S. 11, Z. 11 ff.	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.“ […] „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“ […] „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.“	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.

Stellungnehmer: Pierre Fabre

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Stellungnahme Pierre Fabre:</u> Die vom IQWiG beschriebene Unsicherheit hinsichtlich der Definition der Population „Cisplatin-ungeeignet“ ist sachlich nachvollziehbar. In der Studie CA209-274 wurden neben Patientinnen und Patienten mit klaren medizinischen Kontraindikationen auch solche eingeschlossen, die eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie aus patientenindividuellen Gründen abgelehnt haben. Diese Einschlusskriterien reflektieren klinische Entscheidungsprozesse in der Versorgungspraxis, bei denen neben medizinischen Faktoren auch informierte Patientenpräferenzen eine Rolle spielen können. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass sich die Studienpopulation dadurch nicht vollständig mit einer ausschließlich medizinisch definierten cisplatinungeeigneten Population deckt. Dies schränkt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine ausschließlich medizinisch definierte cisplatinungeeignete Population ein, lässt jedoch weiterhin Rückschlüsse auf die reale Versorgungssituation zu.	

Stellungnehmer: Pierre Fabre

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Klarstellende Ergänzung, dass die zugrunde liegenden Einschlusskriterien klinische Entscheidungsprozesse in der Versorgungspraxis reflektieren, bei denen neben medizinischen Faktoren auch informierte Patientenpräferenzen eine Rolle spielen können.	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Datum	07.04.2026
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Charlottenstraße 59* *10117 Berlin* *Tobias Herden, Paul Bussilliat*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. März 2026 eine Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht. Nivolumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. In der Auswertung der randomisierten kontrollierten Studie stehen bei 1a) Männern dem positiven Effekt beim Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes negative Effekte, insbesondere bei schweren bzw. schwerwiegenden immunvermittelten UES, gegenüber, weshalb der positive Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich auf gering heruntergestuft wird. Das IQWiG sieht somit einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Bei 1b) Frauen entfalle der für Männer beschriebene positive Effekt, weshalb der Zusatznutzen vom IQWiG als nicht belegt bewertet wird. Der Hersteller leitet für die gesamte Fragestellung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme DGHO, DGU

Datum	7. April 2026
Stellungnahme zu	Nivolumab
Stellungnahme von	*DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* *DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

<table>
<tr><td>Allgemeine Anmerkung</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Diese Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren festgesetzten Frist durchgeführt. Nivolumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC zugelassen. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

<table>
<tr><td></td><td>G-BA</td><td colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</td><td colspan="3">IQWiG</td></tr>
<tr><td>Subgruppen</td><td>ZVT</td><td>Zusatznutzen</td><td>Ergebnis-sicherheit</td><td>weitere Subgruppe</td><td>Zusatznutzen</td><td>Ergebnis-sicherheit</td></tr>
<tr><td>für Cisplatin-haltige Therapie geeignet</td><td>Cisplatin + Gemcitabin</td><td>-</td><td>-</td><td></td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Z. n. Cisplatin-haltiger, adjuvanter Therapie, oder für Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet</td><td rowspan="2">beobachtendes Verhalten</td><td rowspan="2">beträchtlich</td><td rowspan="2">Hinweis</td><td>Männer</td><td>gering</td><td>Anhaltspunkt</td></tr>
<tr><td>Frauen</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr>
</table>

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der adjuvanten Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms nach radikaler chirurgischer Resektion ist eine Cisplatin-haltige Chemotherapie bei Pat., die für eine solche

</td><td></td></tr>
</table>

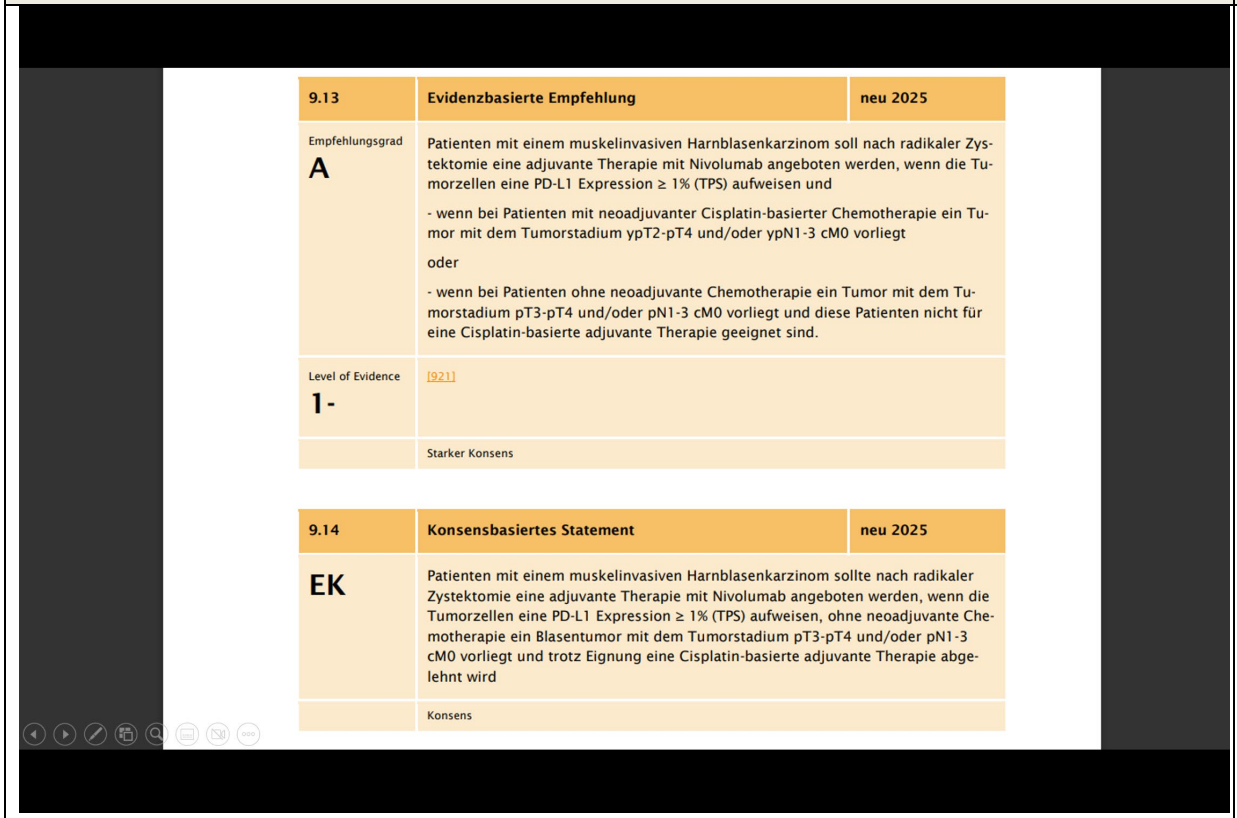
Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie geeignet sind. Sie wird nicht eingesetzt, wenn diese systemische Therapie neoadjuvant im Rahmen eines strukturierten, multimodalen Konzeptes stattfand. • Basis der erneuten Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CheckMate 274, jetzt mit Daten zum Gesamtüberleben. Aus dieser Studie werden hier Pat. entsprechend der Zulassung mit einer PD-L1-Expression ≥1% bewertet. • Nivolumab führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung der krankheitsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Daten zur Auswertung der Gesamtüberlebenszeit sind noch unreif. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Nivolumab höher als im Placebo-Arm. Das Spektrum der Nebenwirkungen von Nivolumab entspricht den bisherigen Erfahrungen. • Die Lebensqualität wurde durch Nivolumab nicht signifikant beeinträchtigt. • Einer weiteren Subgruppenbildung nach dem Geschlecht fehlen die biologische und die klinische Rationale. Geschlecht war kein Stratifikationsmerkmal in CheckMate 274. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 bei Arzneimitteln mit kurativem Therapieanspruch erhält Nivolumab auf der Skala von A (hoch) bis C (niedrig) diese Bewertung: A Die adjuvante Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist eine wirksame Option bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach radikaler Resektion und Kontraindikationen gegen eine Cisplatin-haltige, adjuvante Chemotherapie oder invasivem Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie, bei denen keine Indikation für eine perioperative Immunchemotherapie bestand.	
2. Einleitung Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 18.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neuerkrankungen auf Männer entfällt [1]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 77, für Männer 74 Jahre.	
3. Stand des Wissens Bisheriger Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie von Pat. mit lokalisiertem, muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) und kurativem Therapieanspruch war die neoadjuvante, Cisplatin-basierte Chemotherapie. Für Pat., die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind oder diese ablehnen, gibt die aktuelle S3 Leitlinie diese Empfehlungen [2]:	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

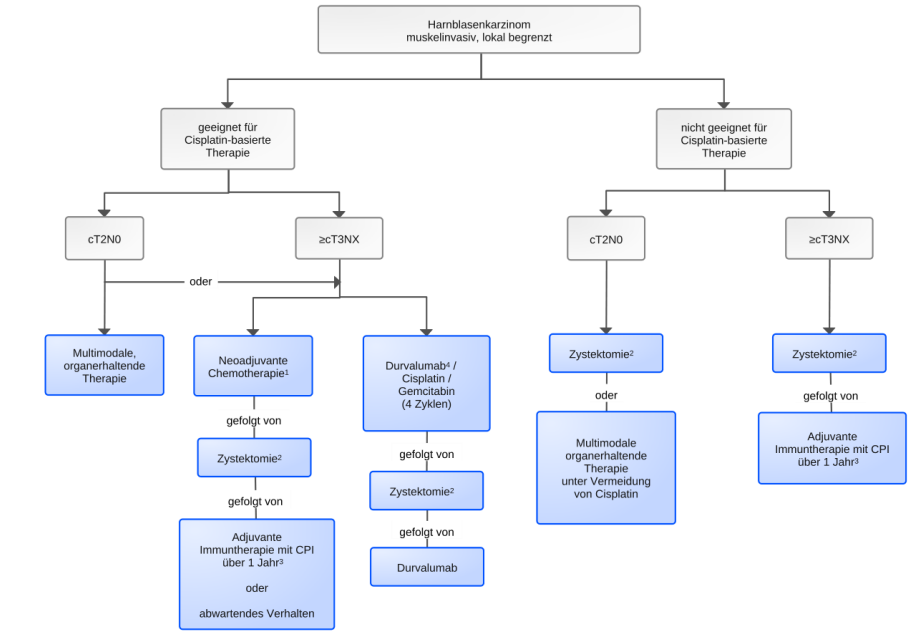
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression ≥ 1% (TPS) aufweisen und - wenn bei Patienten mit neoadjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie ein Tumor mit dem Tumorstadium ypT2-pT4 und/oder ypN1-3 cM0 vorliegt oder - wenn bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie ein Tumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und diese Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie geeignet sind.	
Level of Evidence 1-	[921]	
	Starker Konsens	

9.14	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom sollte nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression ≥ 1% (TPS) aufweisen, ohne neoadjuvante Chemotherapie ein Blasentumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und trotz Eignung eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie abgelehnt wird	
	Konsens	

Der Standard wurde aktuell erweitert. Auf der Basis der NIAGARA-Studie wird jetzt die perioperative systemische Therapie mit neoadjuvanter Gabe von Durvalumab / Cisplatin / Gemcitabin, gefolgt von

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
radikaler Zystektomie und adjuvanter Gabe von Durvalumab empfohlen [3, 4]. Der G-BA hat Durvalumab hier den Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Graphisch ist das Vorgehen in diesem Algorithmus dargestellt [4]. **Erstlinientherapie des lokal begrenzten muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase**  *Legende:* *kurative Intention;* *[1] neoadjuvante Therapie = ddMVAC oder Gemcitabin/Cisplatin* *[2] plus bilaterale pelvine Lymphadenektomie* *[3] bei PD-L1 ≥ 1 (Zulassung Nivolumab); Pembrolizumab noch nicht zugelassen* *[4] noch nicht zugelassen* *CPI = Immuncheckpointinhibitor*	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine gute Wirksamkeit in der Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms. Nivolumab wurde 2022 in die adjuvante Therapie des lokal begrenzten, muskelinvasiven Urothelkarzinoms eingeführt. Daten aus dem jetzt vorgelegten Dossier sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Nivolumab in der adjuvanten Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms

Studie[1]	**Risikogruppe**	**Kontrolle**	**Neue Therapie**	**N[1]**	**KFÜ[2]** **HR[3]**	**ÜL[4]** **HR[3]**
CheckMate 274 [5, 6], Dossier	**muskelinvasives Urothelkarzinom, nach radikaler Operation, PD-L1 TC ≥1%**	**Placebo**	**Nivolumab**	**282**	**8,41 vs 55,49[5]** **0,574[76]** **p = 0,0006**	**59,43 vs n. e.[7]** **0,626** **p = 0,0099**

[1] N - Anzahl Pat.; [2] KFÜ – krankheitsfreies Überleben, Median in Monaten; [3] HR - Hazard Ratio; [4] ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; [5] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [6] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; [7] n. e. – nicht erreicht;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Nivolumab **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Der G-BA hat die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Leitlinien und der Beratung des G-BA seitens der Fachgesellschaften. Die Chemotherapie mit Methotrexat wird in Leitlinien zur adjuvanten Therapie nicht empfohlen.	
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CheckMate 274 zum Vergleich von Nivolumab versus Placebo. Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt. Die Studie schloss alle Pat. mit dieser Indikation ein, unabhängig vom PD-L1-Status. Im Dossier sind nur Pat. mit einer PD-L1 TC Expression ≥1% ausgewertet. Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 6. Januar 2025. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Patienten-relevante Endpunkte **4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit Urothelkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts waren 124 Ereignisse eingetreten. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab. Aus der Kaplan-Meier-Kurve ist erkennbar, dass die Überlebenskurven bereits früh divergieren, und dass sich der positive Effekt auch in den Überlebensraten nach >8 Jahren zeigt.	
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben** Die krankheitsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Dieser Parameter ist definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tod jeglicher Ursache, lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts oder Fernmetastasen. Nach kurativer Behandlung ist das Rezidiv ein belastendes, unerwünschtes Ereignis, weshalb das krankheitsfreie Überleben einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Darüber hinaus ist bei einem Rezidiv nach kurativ intendierter Resektion eines Urothelkarzinoms in aller Regel von einem nicht mehr kurativ behandelbaren Befund auszugehen, so dass sich die Pat. dann in aller Regel in einer palliativen Situation befinden.	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab und bestätigt die Ergebnisse der ersten Nutzenbewertung.	
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst. Hier zeigten sich in den Funktionsskalen zum globalen Gesundheitszustand keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.	
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten in der Gesamtstudienpopulation etwas häufiger im Nivolumab- als im Kontrollarm auf, **53,2**% vs **43,9**%. Die Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Profil von Nivolumab. Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Nivolumab deutlich höher als im Placebo-Arm, **21,6** vs **10,8**%.	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die eingesetzte Methodik identifiziert bei Frauen keinen signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab. Dieser Ansatz ist problematisch. Biologisch und klinisch fehlen die Rationale, methodisch war Geschlecht kein Stratifikationsfaktor, siehe auch Diskussion.	
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [7]. ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: A	
	6. Kombinationstherapie Nivolumab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen' Arzneimitteln eingesetzt.	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7. Diskussion Bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach radikaler Resektion ist das Rezidivrisiko hoch. Es wird statistisch signifikant durch eine adjuvante Chemotherapie gesenkt. Allerdings ist ein relevanter Teil der Pat. nicht für eine solche, Cisplatin-haltige Therapie geeignet. Die Immuntherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist beim Urothelkarzinom hoch wirksam. Zulassungen für die metastasierte Situation belegen diese Wirksamkeit und den Nutzen. Deswegen war das Ergebnis von CheckMate 274 mit einer nachhaltigen Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens bei Einsatz von Nivolumab in der adjuvanten Situation nicht überraschend. Diese Daten waren Grundlage der frühen Nutzenbewertung. Jetzt liegen Daten zum Gesamtüberleben vor. Sie bestätigen den positiven Effekt von Nivolumab Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren: <u>Subgruppenbildung – weibliches Geschlecht</u> Die Subgruppenanalysen sind wichtig für die Identifikation von Pat., die nicht oder im besonderen Maße von der Therapie mit Nivolumab profitieren. Als prognostisch kritische Faktoren beim Urothelkarzinom gelten: - Eignung für eine Cisplatin-Therapie - PD-L1 Expression	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Lebermetastasen. Diese Faktoren waren als Stratifikationsmerkmale im Studiendesign berücksichtigt. Die IQWiG Methodik identifiziert keinen Vorteil von Nivolumab bei Frauen. Geschlecht war kein Stratifikationsfaktor und somit auch nicht in die Fallzahlplanung eingeflossen. Diese Beobachtung deckt sich auch nicht mit den Ergebnissen bisheriger Studien zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Urothelkarzinom. Da Frauen nur 24,5% des Patientenkollektivs von CheckMate 274 ausmachten, besteht hier das Risiko eines Zufallseffektes. Relevant für zukünftige Studien könnte eine multiparametrische Analyse unter weiterer Berücksichtigung u. a. auch des höheren Erkrankungsalters bei Frauen sein. Diese Faktoren waren als Strafikationsmerkmale im Studiendesign berücksichtigt. Die IQWiG Methodik identifiziert keinen Vorteil von Nivolumab bei Frauen. Diese Beobachtung deckt sich nicht mit den Ergebnissen bisheriger Studien zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Urothelkarzinom. Da Frauen nur 24,5% des Patientenkollektivs von CheckMate 274 ausmachten, besteht hier das Risiko eines Zufallseffektes. Relevant für zukünftige Studien könnte eine multiparametrische Analyse unter weiterer Berücksichtigung u. a. auch des höheren Erkrankungsalters bei Frauen sein. <u>Neoadjuvant / adjuvant oder adjuvant</u> Zwischenzeitlich wurde mit Durvalumab ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor in die erweiterte perioperative Immunchemotherapie integriert und als neuer Behandlungsstandard etabliert. In der Zulassungsstudie NIAGARA bei PD-L1 positiven Pat. führte die Hinzunahme von Durvalumab zur neoadjuvanten Kombinationschemotherapie mit	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Cisplatin / Gemcitabin und die adjuvante Immuntherapie über 8 Zyklen gegenüber dem Kontrollarm zu einer Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. Diese Daten haben Durvalumab als neuen Standard etabliert. Nivolumab ist eine Option für Pat., bei denen dieses perioperative Konzept nicht indiziert war. Die adjuvante Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist eine wirksame Option bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach radikaler Resektion und Kontraindikationen gegen eine Cisplatin-haltige, adjuvante Chemotherapie oder invasivem Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie, bei denen keine Indikation für eine perioperative Immunchemotherapie bestand.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de
2. AWMF S3 Leitline: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, März 2025. AWMF Leitlinienregister
3. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2024. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom
4. Powles T, Catto JWF, Galsky MD et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. N Engl J Med, 2024. 391(19): p. 1773-1786. DOI:10.1056/NEJMoa2408154
5. Bajorin DF, Witjes AJ, Gschwend JE et al.: Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 384:2102-2114, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2034442
6. 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 43:15-21, 2025. DOI: DOI: 10.1200/JCO.24.00340
7. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Nivolumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. April 2026
von 10.00 Uhr bis 10.37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Land

Frau Treffler

Herr Dr. Bluhmki

Herr Dr. Grötzinger

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)**:

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Wieland-Schulz

Frau Kadow

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Hülsmann

Frau Dr. Thilo

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Frau Zimmermann

Frau Yah

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH**:

Frau Menghini

Frau Hartung

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Einen schönen guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich hoffe, Sie hatten ein schönes sonniges Wochenende, konnten sich ausruhen und entspannen und gehen heute relaxed und voller Vorfreude in unsere Anhörung. Es ist Montagmorgen, Anhörungstag. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie herzlich zu unserer Sitzung.

Mein Name ist Jörg Niemann, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Heute vertrete ich Herrn Professor Hecken.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Nivolumab. Er wird angewendet als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 bei Erwachsenen. Grundlage für unsere heutige Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie die IQWiG-Nutzenbewertung vom 11. März 2026. Es sind schriftliche Stellungnahmen eingereicht worden vom pharmazeutischen Unternehmer, der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH und Co. KG, als Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, und der Gesellschaft für Urologie, DGU, hier als gemeinsame Stellungnahme. Außerdem liegen Stellungnahmen weiterer pharmazeutischer Stellungnehmer vor. Es handelt sich dabei um Astellas Pharma GmbH, AstraZeneca GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Pierre Fabre Pharma GmbH und den Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt, und grundsätzlich stellen wir dazu die Anwesenheit fest. Ich rufe das jetzt einzeln auf und bitte Sie, die Anwesenheit zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Land, Frau Treffler, Herr Dr. Bluhmki und Herr Dr. Grötzinger, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für MSD Sharp & Dohme Frau Wieland-Schulz und Frau Kadow, für AstraZeneca Frau Hülsmann und Frau Dr. Thilo, für Astellas Pharma Frau Zimmermann und Frau Yah, für Pierre Fabre Pharma Frau Menghini und Frau Hartung sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Damit sind wir mit den Formalia durch und beginnen mit den Inhalten. Zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, einzuführen und aus seiner Sicht die wesentlichen Aspekte herauszustellen. Danach treten wir in die bekannte Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen?

Frau Land (BMS): Das mache ich.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte, Sie haben das Wort.

Frau Land (BMS): Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die Möglichkeit, auf die aus unserer Sicht wichtigsten Aspekte zur Nutzenbewertung von Nivolumab einzugehen. Bevor wir beginnen, möchte ich kurz das Team vorstellen: Die Dossiererstellung wurde von Mara Treffler geleitet, unterstützt von Tobias Bluhmki aus der Biostatistik und Stefan Grötzinger aus der medizinischen Abteilung. Mein Name ist Lena Land, und ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Onkologie.

Im Folgenden geht es um Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 Prozent bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, für die eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben. Es handelt sich bei dem Verfahren um die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf. Im Rahmen des Erstverfahrens 2022 wurde aufgrund relevanter Vorteile bei den Rezidiven und dem Gesundheitszustand ein Zusatznutzen ausgesprochen. Die Befristung des Erstbeschlusses beruhte auf den noch ausstehenden Daten zum Gesamtüberleben aus der Zulassungsstudie CheckMate 274. Diese haben wir basierend auf dem Fünfjahresdatenschnitt im Dossier dargestellt, ergänzt um aktualisierte Ergebnisse zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Die Langzeitdaten sind konsistent zur Erstbewertung, und entscheidend für das aktuelle Verfahren ist, dass darüber hinaus eine klinisch bedeutsame Verbesserung des Gesamtüberlebens vorliegt, statistisch signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,63.

Aus unserer Sicht möchten wir nun auf zwei spezifische Aspekte der Nutzenbewertung des IQWiG eingehen. Als ersten Punkt möchten wir hervorheben, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus unserer Sicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Konkret wird in der Nutzenbewertung bemängelt, dass die nach Rezidiv eingesetzten systemischen Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard nicht adäquat abbilden würden. Es ist unstrittig, dass sich der Therapiestandard im metastasierten Setting in den letzten Jahren weiterentwickelt hat; dennoch sind wir mit dem vorliegenden Verfahren mit einer besonderen Konstellation konfrontiert. Es handelt sich nicht um eine De novo-Bewertung, sondern gemäß Befristung um die gezielte Vervollständigung der Evidenzbasis einer nun seit mehr als zehn Jahren laufenden Studie. Aus unserer Sicht ist daher für die Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens entscheidend, ob die eingesetzten Folgetherapien die zum jeweiligen Zeitpunkt des Rezidivs gültige Versorgungspraxis adäquat abgebildet haben und ob die Daten zum Gesamtüberleben die bereits festgestellten deutlichen Vorteile gegenüber der zVT bestätigen. Beides ist hier der Fall. Aus diesem Grund sollten aus unserer Sicht die klinisch bedeutsamen Ergebnisse des Gesamtüberlebens berücksichtigt werden. Hier zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab.

Als zweiten Aspekt sehen wir keine belastbare Grundlage, den Zusatznutzen getrennt für Männer und Frauen abzuleiten. Die Differenzierung stützt sich ausschließlich auf einen einzelnen statistisch signifikanten Interaktionstest, und es ist kein konsistentes endpunktübergreifendes Muster in der Richtung oder Größe der Effekte erkennbar. Somit ist der Zusatznutzen aus unserer Sicht für Männer und Frauen gleichermaßen abzuleiten.

Abschließend möchten wir gern festhalten: Die vorliegenden Langzeitdaten zeigen konsistent zur Erstbewertung eine substanzielle und statistisch signifikante Reduktion von Rezidiven durch Nivolumab. Entscheidend ist dabei, dass sich diese Vorteile bei gleichbleibender Symptomatik und stabiler gesundheitsbezogener Lebensqualität auch in eine klinisch bedeutsame, ebenfalls statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens übersetzen – ein entscheidender Aspekt in der adjuvanten Therapiesituation. Unter Berücksichtigung aller patientenrelevanten Endpunkte lässt sich in der Gesamtschau für die hier zu bewertende Patientenpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab ableiten. – Wir freuen uns darauf, diese und weitere Aspekte jetzt mit Ihnen zu diskutieren. Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Land. Dann beginne ich mit einer Frage an die Kliniker. Es wurde eben erörtert, für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung liegen nun die Daten zum Gesamtüberleben für den finalen Datenschnitt vor, die ebenso wie beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben einen statistisch signifikanten Vorteil für die adjuvante Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten aufzeigen. In der Nutzenbewertung des IQWiG wird das Ergebnis zum Gesamtüberleben aufgrund inadäquater Folgetherapien als nicht interpretierbar eingestuft. Wie bewerten Sie

den Effekt der Folgetherapien auf das OS und das DFS? Das ist eine Frage an die Kliniker. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich kurz anfangen: Die Vorbemerkung ist zunächst, dass wir uns freuen, dass es für diese Studie eine so gute Langzeitbeobachtung gibt. Das ist ein hochrelevantes Krankheitsbild. Zu dem, was Sie gefragt haben, müssen wir ergänzen, dass sich die Situation insgesamt beim Blasenkarzinom in der Zeit geändert hat, unter anderem mit dem bei Ihnen auch diskutierten perioperativen Vorgehen. Das war das Durvalumab, wo vor der Therapie, vor der Zystektomie ein Immuncheckpoint-Inhibitor eingesetzt wird. Das ändert schon das Spektrum insgesamt. Das ändert nichts daran, dass auch die adjuvante Therapie eine wichtige Rolle spielt. Aber insgesamt ist das Gebiet sehr in Bewegung.

Ich beginne mit dem Punkt, den Sie nicht direkt gefragt haben, der für uns aber wichtig war, ob wir mit zwei Gruppen arbeiten, also formal Frauen und Männer unterschiedlich nehmen sollten. Sie hatten ursprünglich keine Subpopulation gebildet, und das würden wir unterstützen. Das Problem ist erfreulicherweise, dass Frauen nur etwa ein Viertel des Kollektivs ausmachen – so ist es auch in der Studie – und wir bisher keinen Anhaltspunkt dafür haben, dass das ein Stratifikationsmerkmal sein müsste. Wenn wir das als Risikofaktor akzeptiert hätten, müssten wir es in den Studien primär berücksichtigen und die Randomisierung danach machen, nach Stratifikationsfaktor Geschlecht. Das haben wir bisher nicht gehabt. Kurze Erinnerung: In der perioperativen Therapie hatten die Frauen eine etwas bessere Prognose mit Durvalumab. Damals war die Hazard Ratio nur 0,56, bei Männern 0,71, also tendenziell genau die umgekehrte Richtung, sodass wir für uns im Moment nicht gut sehen können, dass wir Frauen anders als Männer bewerten sollten. Wir behandeln sie auch nicht unterschiedlich, haben dafür keine Rationale.

Der zweite Punkt ist ein sehr wichtiger: Was ist der richtige Endpunkt? Für uns ist in der klinischen Bewertung das krankheitsfreie Überleben der entscheidende Endpunkt. Das heißt, funktioniert das Konzept oder gibt es Rezidive? Ich war etwas unglücklich, dass ich in einigen Kommentaren zwischendurch die Formulierung „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ gesehen hatte. Das ist zwar relevant, aber problematisch, finden wir in dieser Situation. Bei soliden Tumoren ist es grundsätzlich bisher so gewesen, dass wir, wenn sie metastasiert rezidivieren, davon ausgehen, dass es nicht mehr kurativ ist. Das stimmt nicht mehr. Wir haben eine Reihe von Tumoren, zum Beispiel Darmkrebs, inzwischen auch Lungenkrebs und andere, wo auch bei Fernmetastasen noch ein kurativer Anspruch später gegeben ist. Das macht es außerordentlich problematisch, wenn wir das jetzt alles zusammenmischen, um den Einfluss eines einzelnen Faktors, wie hier der adjuvanten Therapie, zu berücksichtigen. Der für uns der entscheidende Punkt ist hier das krankheitsfreie Überleben, und das ist ziemlich beeindruckend positiv.

Alles, was Sie gerade gefragt haben, Herr Niemann, was wir mit den zweiten Therapien machen, ist schwer zu bewerten, weil wir unter anderem mit diesem Antikörper-Konjugat, das wir zusätzlich haben, eine hoch wirksame Therapie bei der Metastasierung haben. Ob wir das dann einsetzen können, hängt nicht allein davon ab, dass die Studie da ist, sondern ob die Zulassung rechtzeitig da ist, ob – wenn es noch nicht zugelassen ist – ein Off-Label-Use beantragt und bewilligt wird. Das ist bundesweit zum Beispiel unterschiedlich gewesen. Im Norden wurde es weniger bewilligt als im Süden. Es wäre außerordentlich problematisch, wenn wir das jetzt in eine Nutzenbewertung hineinpacken würden.

Für uns würden wir sagen, krankheitsfreies Überleben ist der hilfreiche Endpunkt, weil es sich wirklich nur auf dieses Präparat bezieht und nicht berücksichtigt, was später noch alles möglich oder auch nicht möglich ist. Da sehen wir, auch basierend auf der ESMO-Scale, einfach ein A, und das wäre ein deutlicher Unterschied, ein klinisch relevanter Unterschied zugunsten der adjuvanten Therapie bei den Patienten, die dafür infrage kommen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann, auch für diese grundsätzliche Einschätzung noch einmal. Wer möchte weiter Fragen stellen bzw. ergibt sich vonseiten der Kliniker noch eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Grimm meldet sich schon.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich würde vielleicht noch zwei Aspekte ergänzen wollen. Der eine Aspekt ist, Herr Wörmann hat initial gesagt, dass das Feld sehr in Bewegung ist und die Therapie sicherlich in Richtung perioperatives Setting geht und dass wir in Zukunft praktisch neoadjuvant und adjuvant behandeln werden. Das sind Erkenntnisse der letzten ein, anderthalb Jahre, würde ich sagen. Da ist es aber so, dass es häufig sehr lange braucht, bis das tatsächlich in den klinischen Alltag umgesetzt wird. Früher lag die Rate, dass Patienten neoadjuvant bei uns behandelt worden sind, irgendwo bei 20 Prozent plus. Das ist sicherlich auch durch die vielen Studien, die wir gemacht haben, zunehmend. Trotzdem wird es noch eine Zeit dauern, bis das in die klinische Routine umgesetzt wird.

Zu der Frage der Folgetherapien insgesamt: Ein Aspekt, der noch nicht erwähnt worden ist: Das Urothelkarzinom ist ein ziemlich aggressiver Tumor. Wenn Patienten in den Progress kommen, auch nach einer adjuvanten Therapie oder nach einer Zystektomie, ist es mitunter so, dass sie gar nicht therapiefähig sind, sodass nicht jeder Patient eine Folgetherapie überhaupt bekommen kann, und der Tumor ist dann sehr rasch progredient. Das sind auch überwiegend ältere Patienten. Einer der Hauptrisikofaktoren ist das Rauchen. Die sind auch häufig nicht so compliant. Wenn die dann mit einem symptomatischen Rezidiv kommen, sind die häufig, weil der Tumor so aggressiv ist, einer Therapie – wir reden in erster Linie von einer Chemotherapie oder heute von EV/Pembro – nicht zugänglich.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Grimm. Wir kommen jetzt zu den Fragen. Frau Müller von der KBV, bitte.

Frau Dr. Müller: Danke schön, Herr Niemann. Vielen Dank erst einmal an die Kliniker für die Ausführungen. Ich fand das sehr interessant, auch das, was Sie zu der Subgruppe der Frauen gesagt haben. Es sind auch nur 39 Patientinnen, glaube ich, in der Studie. Das ist schon ein wenig problematisch. Sie haben gesagt, das ist seltener bei Frauen und schwierig, da eine klare, getrennte Bewertung abzuleiten, wenn es darüber hinaus nicht stratifiziert ist. Für uns ist das Disease-Free Survival ebenfalls ein sehr relevanter Endpunkt. Sie hatten das ausgeführt, das ist die Zeit bis zum „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ – in Anführungszeichen.

Ich habe noch eine Frage: Zur Folgetherapie hatten Sie schon bei Durvalumab sehr klar ausgeführt. Ich nehme an, dass sich das bis darauf, dass es jetzt auch Durvalumab gibt, also die neoadjuvante Option, seit dem letzten halben Jahr wahrscheinlich nicht so sehr geändert hat. Dazu hatten Sie ausführlich ausgeführt, wie Sie das einschätzen. Ich würde gerne wissen – ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG –, natürlich haben wir hier eine Rebewertung und das eigentlich schon entschieden, aber trotzdem noch einmal, ob das Anwendungsgebiet vollständig abgedeckt wird, und zwar haben wir die Rebewertung der Subgruppe, die nicht Cisplatin-geeignet ist. Hier hat sich ungefähr ein Drittel der Patienten aktiv gegen Cisplatin entschieden, bei denen potenziell – potenziell sage ich mit Ausrufungszeichen – eine Eignung da war. Wie ist Ihre klinische Erfahrung? Es scheint – das habe ich eben bei Ihnen, Professor Grimm herausgehört, eine spezielle Klientel zu sein, diese klinische Erfahrung zu Patientinnen und Patienten, die sich gegen eine adjuvante Cisplatintherapie entscheiden. Wie hoch schätzen Sie etwa den Anteil? Das IQWiG hatte Bedenken, ob die über den Benefit von Cisplatin richtig aufgeklärt worden wären.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Müller. Wer möchte für die Kliniker antworten? – Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Es ist schwer, den Anteil zu schätzen, aber wie Sie richtig subsumiert haben, bin ich der Meinung, dass das tatsächlich eine spezielle Klientel ist. Man

darf nicht vergessen, vom Ablauf her ist es so, die Patienten haben eine Zystektomie, und dann gehen die in der Regel erst einmal in eine Anschlussheilbehandlung. Das ist für alte und mitunter komorbide Patienten schon eine erhebliche Belastung. Da gibt es dann schon den einen oder anderen, der eine weitere Therapie ablehnt. Wie hoch der Anteil ist, ob das 30 Prozent sind, weiß ich nicht. Aber ich würde auch nicht meinen, dass es sehr weit davon entfernt ist. Vielleicht ist es jeder Fünfte. Das würde ich schon für realistisch halten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Grimm. Haben Sie dazu eine Nachfrage, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Nein, das hat mir in der Größenordnung sehr geholfen. Ich weiß, dass es eine sehr grobe Schätzung sein muss. Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Prima. Herr Wörmann hat sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz als Ergänzung: Der Hauptrisikofaktor für Blasenkrebs ist Rauchen, und das macht die Komorbidität aus. Das ist dasselbe, was wir auch bei der Lunge und bei Kopf-Hals-Tumoren hier diskutiert haben. Die haben andere Krankheiten, die nicht mit der Malignität zu tun haben, sondern mit dem Rauchen assoziiert sind. Das sind hoher Blutdruck, Niereninsuffizienz, alles was Faktoren des Rauchens gewesen sind. Deshalb macht das, wie Herr Grimm so höflich sagt, die spezielle Klientel aus. Das ist eine komorbide Gruppe von Patienten. Deshalb sind relativ viele aufgrund dieser Faktoren auch auf Beratung der Ärztinnen und Ärzte nicht Cisplatin-geeignet, weil das Risiko zu hoch eingeschätzt wird. Das ist die gesamte Diskussion, die seit Jahrzehnten geführt wird, ob Carbo- oder Cisplatin das Richtige ist. Es gibt eine Gruppe von Patienten, die die Nebenwirkungen von Cisplatin nicht tolerieren oder bei denen das Risiko als zu hoch eingeschätzt wird. Das muss man, glaube ich, hier besonders berücksichtigen. Ich hoffe, dass es nicht zu direkt war. Ich diskriminiere keine Gruppe, aber das ist das Kollektiv von Patienten, das wie bei Kopf-Hals-Tumoren für Cisplatintherapien wenig geeignet ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Nein, es hilft, wenn deutlich gesagt wird, worum es geht. Da brauchen wir keine allzu sensiblen Umschreibungen. Dafür sind wir hier ein Kreis der Fachleute. Danke, Herr Professor Wörmann. – Frau Groß vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Groß: Meine Frage schließt an das an, was Frau Müller bereits gefragt hat. Die Frage ist: Würden Sie Patientinnen und Patienten, die Cisplatin-geeignet sind und das nicht bereits in der neoadjuvanten Therapie bekommen haben, nach wie vor adjuvant auch Cisplatin empfehlen? Das ist das, was immer noch in der Leitlinie steht, dass es keinen Grund gibt, wenn denn eine Eignung besteht, dann nicht die Therapie mit Cisplatin durchzuführen. Das wäre meine Frage.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Noch einmal, Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Bisher ist Carboplatin die Alternative gewesen, und wir halten die Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin für nicht effektiv genug, um sie im neoadjuvanten Setting einzusetzen. Das kommt nicht in Betracht, wird aber in der Leitlinie nicht empfohlen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Groß: Nicht ganz. Es ging eigentlich darum, ob Cisplatin eingesetzt wird, wenn es geeignet ist, ob das in der Neoadjuvanz nach wie vor bevorzugt wird, wenn eine Eignung besteht. Dass man es nicht einsetzt, wenn es nicht geeignet ist, ist klar, aber gegenüber der Immuntherapie, ob da immer noch die bevorzugte Empfehlung für Cisplatin besteht, wenn denn eine Eignung vorhanden ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. Herr Wörmann hat sich gemeldet. Möchten Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es auch mit Herrn Grimm wahrscheinlich zusammen beantworten. Die Leitlinie passt dafür. Das ist so, wie es dort geschrieben ist. Wer geeignet ist, bekommt diese Empfehlung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Noch einmal Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Im klinischen Alltag muss man sagen, letztlich haben wir jetzt beide Optionen verfügbar. Natürlich müssen Sie den Patienten über Alternativen aufklären. Das führt dazu, dass ich dem sagen muss, Sie können jetzt adjuvant eine Chemotherapie mit Cisplatin bekommen, und das hat die Nebenwirkungen X, Y und Z, und die Alternative ist, Sie können, wenn der PD-L1-Status positiv ist, eine Immuntherapie bekommen. Das führt erst recht dazu, dass sich Patienten für die Immuntherapie entscheiden. Das muss man einmal so konstatieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Grimm. – Für das IQWiG jetzt Frau Liberman.

Frau Dr. Liberman: Ich möchte thematisch noch einmal zurückspringen und zunächst auf diese Subgruppenthematik eingehen. Frau Müller hat gerade 39 Patientinnen und kleine Gruppen erwähnt. Es sind 39 Patientinnen im Interventionsarm, im Vergleichsarm wurden noch 30 Patientinnen eingeschlossen. Das sind kleine Gruppen. Das bedeutet in dieser Konstellation für den Interaktionstest, dass es potenziell unterpowert ist, aber um das methodisch einzurücken, dieser potenziell unterpowerte Interaktionstest ist hier trotzdem angeschlagen, und das sollten wir im Hinterkopf behalten, wenn wir über Subgruppenergebnisse sprechen. Wir sehen eine ähnliche Richtung, auch wenn der Interaktionstest bei DFS nicht angeschlagen hat.

Ganz kurz noch einmal zu den Folgetherapien: Das wurde in dieser Anhörung schon angeschnitten, und ich denke, es wissen mittlerweile alle, wieso wir uns damit so intensiv beschäftigen. Es ist so, dass die Folgetherapien unmittelbare Auswirkungen auf alle Endpunkte haben, die über das Behandlungsende hinaus beobachtet werden und insbesondere auf das Gesamtüberleben. Dabei geht es uns nicht darum zu sagen, es hätte in der Studie anders gemacht werden müssen. Wir wissen, dass der Großteil der Krankheitsprogression vor der Zulassung der Kombination aus Enfortumab-Vedotin und Pembrolizumab aufgetreten ist. In dieser Studiensituation stand diese Kombination nun einmal nicht zur Verfügung. Das ist so, aber es geht uns letztlich darum, dass wir heute Aussagen für die aktuelle Versorgungssituation machen müssen.

Aus früheren Anhörungen, aber auch hier wurde es zumindest nicht revidiert, habe ich mitgenommen, dass Enfortumab-Vedotin mit Pembrolizumab die Erstlinienbehandlung für das metastasierte Stadium ist. Das entspricht der Folgetherapie für die Patientinnen und Patienten mit Progress in der Studie. Natürlich gehen wir nicht davon aus, dass für jeden Einzelnen mit Rezidiv eine Folgetherapie angezeigt ist. Hier kommt noch dieser Aspekt dazu, dass die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bereits mit der adjuvanten Therapie einen Immuncheckinhibitor bekommen haben. Im Vergleichsarm hat diesen nur ein Drittel der Patienten mit Rezidiv in der Folgetherapie bekommen. Das ist eine Situation, die nahezu mit der identisch ist, die wir in den letzten Jahren zu Durvalumab diskutiert haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Liberman. – Herr Professor Grimm, ist das eine Meldung dazu?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja, zum ersten Aspekt, nicht zu den Frauen: Wir sehen gelegentlich, dass so kleine Subgruppen in die eine oder andere Richtung gehen. Beim Urothelkarzinom ist es zum Beispiel so: Wir haben Urothelkarzinome in der Blase, wir haben aber auch Urothelkarzinome im oberen Harntrakt, und die unterscheiden sich offensichtlich biologisch. Wenn Sie sich die Studien zum Urothelkarzinom ansehen, dann sehen Sie immer,

dass beim oberen Harntrakt der Punktschätzer auf der falschen Seite ist. Wir gehen eindeutig davon aus, dass die Immuntherapie beim oberen Harntrakt nicht so effektiv ist. Aber bei den Frauen sehen wir das nicht. Wenn Sie über verschiedene Studien zum Urothelkarzinom schauen, ist der Punktschätzer bei den Frauen nicht immer auf der falschen Seite. Aus meiner Sicht gibt es beim oberen Harntrakttumor keine gute biologische Rationale, der ist biologisch ein wenig anders, hat andere genetische Veränderungen. Wir haben keine gute biologische Rationale dafür, warum das bei Frauen anders sein sollte. Wir sehen es in anderen Studien nicht. Das erhellt aus meiner Sicht doch ein wenig, dass das hier ein Zufall ist. Dem ist auch die Tür geöffnet bei dem, was wir da statistisch tun, wenn ich mir erlauben darf, das als Nichtstatistiker zu sagen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Grimm. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Grötzinger, bitte.

Herr Dr. Grötzinger (BMS): Ich möchte kurz aufgreifen, was gerade gesagt wurde, vor allem zu den Folgetherapien. Wie wir wissen, ist im heutigen deutschen Versorgungsalltag die Situation die, dass nicht alle Patienten mit den neuesten Therapieoptionen behandelt werden. Gerade hier in dieser Situation unterliegt die Wahl der ärztlichen Therapie einer sehr großen Variabilität und kann daher relativ schwierig auf eine einheitliche, für alle Patienten allgemeingültige Behandlung reduziert werden. Aus dem Grund kommen bis heute Immuntherapien und auch platinhaltige Chemotherapien im relevanten Umfang zum Einsatz. Das sind gerade Therapieoptionen, die in der Studie genutzt werden und auch noch in den aktuellen Leitlinien verankert sind. Deshalb möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass mit dem Effekt von einer Hazard Ratio von 0,63 die Umsetzung der Behandlung, der Rezidive zum Zeitpunkt korrekt leitliniengemäß war und auch der breiten Nutzung von immunbasierten systemischen Folgetherapien, sodass die klinisch relevanten Gesamtüberlebensdaten daher unserer Meinung nach zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Grötzinger. – Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Es ist tatsächlich so, dass ich mir zusammen mit Herrn Niegisch – das ist damals letztlich eine Initiative allerdings von der Firma Merck gewesen – Versorgungsdaten mit dem InEK zusammen angeschaut habe, wie die Therapie in der Erstlinie bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom ist. Grundlage waren unter anderem AOK-Versorgungsdaten von, ich glaube, acht Millionen Patienten. Da waren zwei größere Datenbanken die Grundlage. Das Ergebnis ist gewesen, dass nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten überhaupt eine adäquate Erstlinientherapie erhalten hat. Das mag am besonderen Kollektiv liegen, das mag an lokalen Versorgungsstrukturen liegen. Aber es ist mitnichten so, dass jetzt jeder Patient hier früher Gem/Cis und heute EV/Pembro bekommt. Das ist nicht so.

Man muss auch dazu sagen, wenn Sie den adjuvanten Therapiearm nehmen, je nachdem, wann die Patienten nach einer adjuvanten Therapie ihr Rezidiv bekommen, wenn die das spät bekommen, würden die heute möglicherweise auch EV/Pembro bekommen und nicht Gem/Cis. Das ist wirklich sehr viel Kaffeesatzlesen, was hier die adäquate Folgetherapie war. Herr Niegisch und ich haben diese Analyse sehr intensiv begleitet. Wir haben praktisch die Primärtherapien, die die Patienten erhalten haben, aufgeschlüsselt, heruntergebrochen bekommen. Wir waren wirklich überrascht, wie wenig Patienten in der Erstlinie eine adäquate Therapie bekommen. Es ist tatsächlich erschreckend gewesen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke für diesen Einblick in die Realitäten der Versorgung. Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Danke, dass Sie das noch einmal ausgeführt haben, Professor Grimm. Sie haben eigentlich meine Frage schon weitestgehend beantwortet. Wir hatten das bei Durvalumab, das ist nicht lange her. Der Beschluss wurde erst im Januar dieses Jahres, das hat Frau Liberman schon gesagt, exakt in der gleichen Konstellation diskutiert. Der Unterschied ist, dass jetzt Durvalumab als weitere Option zur Verfügung steht, die wir aber noch nicht

benannt haben. Damals haben Sie schon gesagt, es bleibe unklar, auf welcher Basis Folgetherapien aus adäquatem bzw. inadäquatem Hinblick auf die Versorgung bewertet werden. Was ich interessant fand, war, dass Sie eben, wenn ich Sie richtig verstanden habe, gesagt haben, dass es lange dauert, bis so etwas in der Praxis ankommt. Meine Frage ist: Hängt das auch ein wenig mit dem Patientenkollektiv zusammen? Ist es vielleicht ein Patientenkollektiv, bei dem es nicht so schnell, wie vielleicht bei einem anderen – – Ich habe solche Sachen schon gehört, nicht weil es Männer sind, Herr Wörmann, sondern das von Ihnen benannte spezielle Kollektiv. Könnte das sein?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Müller. – Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich glaube, es hat eher etwas mit der Versorgungsrealität in Deutschland von ärztlicher Seite zu tun, leider, als mit dem speziellen Patientenkollektiv, damit vielleicht auch etwas, aber ich glaube, wir tun uns mit neuen Therapien nicht so ganz leicht, die in der Breite umzusetzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Kurze und klare Antwort, vielen Dank. Gibt es weitere Fragen?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Herr Wörmann, sehen Sie das anders, wenn ich jetzt so etwas Despektierliches sage? Entschuldigung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das ist schwierig, jetzt muss er auch noch etwas sagen. Herr Professor Wörmann, möchten Sie?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn Herr Grimm über Urologen redet, widerspreche ich ihm nicht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese diplomatische Ergänzung. Gibt es weitere Fragen? – Frau Liberman.

Frau Dr. Liberman: Ich habe keine Fragen mehr, möchte aber kurz noch etwas zu dem Endpunkt immunvermittelter UE sagen. Der Stellenwert dieser unerwünschten Ereignisse für Immuncheck-Inhibitoren ist, denke ich, allgemein anerkannt. Es hat uns doch erstaunt, dass wir diese Daten nach der Befristung nicht zum aktuellen Datenschnitt bekommen haben. Zum Glück waren die Daten schon aus der alten Bewertung verwertbar und auch uneingeschränkt verwertbar. Das ist jetzt datentechnisch kein Problem, aber ich möchte doch einmal deutlich machen, dass ohne Daten zu immunvermittelten UE eine umfassende Bewertung von Nebenwirkungen von Immuncheck-Inhibitoren nicht möglich ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. Dazu möchte Herr Bluhmki etwas sagen.

Herr Dr. Bluhmki (BMS): Frau Liberman, wir haben Ihre Anmerkungen selbstverständlich aufgegriffen und im Rahmen der Stellungnahme die vollständigen Ergebnisse zu den entsprechenden UE eingereicht und zur Transparenz dargelegt. Insbesondere sind die Ergebnisse bei den Datenschnitten konsistent und bestätigen das gute und bekannte Sicherheitsprofil von Nivolumab ab und können entsprechend vollumfänglich herangezogen werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Dann noch einmal: Gibt es noch Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, die aus seiner Sicht wichtigen Aspekte der Anhörung zusammenzufassen und damit quasi das Schlusswort zu sprechen.

Frau Land (BMS): Das übernehme ich wieder.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gerne, Frau Land. Bitte.

Frau Land (BMS): Vielen Dank für die gute Diskussion, in der wir über aus unserer Sicht wichtige Punkte gesprochen haben. Diese fasse ich gerne einmal kurz zusammen: Aus unserer Sicht ist die zunehmende Verfügbarkeit gezielter Therapieoptionen zu begrüßen. Die

Therapieentscheidung erfolgt weiterhin nach Abwägung der individuellen klinischen Situation der Patientinnen und Patienten. Nivolumab bleibt die einzige zugelassene und empfohlene adjuvante Therapieoption in diesem Indikationsgebiet und nimmt damit eine zentrale, nicht ersetzbare Behandlungsoption in der Therapielandschaft ein.

Wir haben über die Akzeptanz der Ergebnisse zum Gesamtüberleben gesprochen. Die Erstlinientherapie unterliegt einer hohen Variabilität und lässt sich aus unserer Perspektive und wie in der Diskussion angesprochen auch im aktuellen Versorgungsalltag nicht auf einen einheitlichen Behandlungsstandard reduzieren. In der hier vorliegenden Zulassungsstudie kamen sowohl Immuntherapien als auch platinhaltige Chemotherapien in relevantem Umfang zum Einsatz. Beides sind Therapieoptionen, die weiterhin in den Leitlinien verankert sind und im aktuellen Versorgungsalltag routinemäßig angewendet werden. Aus unserer Sicht sind die statistisch signifikanten Ergebnisse zum Gesamtüberleben daher zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Wir haben auch betont, dass der gezeigte Zusatznutzen darüber hinaus für die gesamte Population besteht. Hier wurde eindeutig besprochen, dass keine geschlechterspezifischen Unterschiede bestehen und das Ergebnis eines einzelnen signifikanten Interaktionsterms keine belastbare Grundlage für eine differenzierte Gesamtbetrachtung des Therapieeffekts von Nivolumab darstellt. Daher ist aus unserer Sicht der Zusatznutzen für Frauen und Männer gleichermaßen abzuleiten.

Darüber hinaus sehen wir keinerlei Einschränkungen bei der Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Die Studie ist in ihrer Gesamtheit für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet, und somit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich. In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung aller patientenrelevanten Endpunkte rechtfertigen die vorliegenden Ergebnisse einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte hier zu bewertende Population von Nivolumab gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Land. Danke, meine Damen und Herren, an Sie für die Aspekte und Hinweise und die Diskussion. Vielen Dank an die klinischen Experten dafür, dass Sie das entsprechend eingeschätzt haben. Herr Professor Grimm und Herr Professor Wörmann, danke schön. Wir werden das in unsere weitere Diskussion im Unterausschuss einbeziehen und dort die entsprechenden weiteren Entscheidungen zu treffen haben. Ich bedanke mich für die Teilnahme und die entsprechenden Beiträge. Ich wünsche Ihnen noch eine schöne, sonnige, verkürzte Woche, wie ich gerade festgestellt habe. Die Ausschussmitglieder hören und sehen sich gleich wieder. Allen anderen, die nicht mehr dabei sind, wünsche ich einen guten Tag und eine gute weitere Woche. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 10:37 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2025-B-018 Nivolumab

Stand: April 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Nivolumab
[zur adjuvanten Behandlung des Urothelkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2022
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe „systematische Literaturrecherche“*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Opdivo ist 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 indiziert.
Zytotoxische Chemotherapien	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: • fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms • […]
Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: • Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms • […] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Methotrexat L01BA01 generisch	Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: • Harnblasenkarzinomen - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln • […]
Gemcitabin L01BCO5 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-018 (Beratung nach § 35a SGB V) Nivolumab

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	12. März 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 36
Referenzen 39

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AUA	American Urological Association
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HG	High-Grade
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LG	Low Grade
LoE	Level of Evidence
MIBC	Muscle-Invasive Bladder Cancer
NAC	Neoadjuvant Chemotherapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PD-L	Programmed death-ligand
RNU	Radical nephroureterectomy
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUP	Society of Urologic Oncology
TRIP	Turn Research into Practice Database
TURBT	Trans Urethral Resection of Bladder Tumor
UTUC	Upper Tract Urothelial Carcinoma
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Urothelkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.google.com/*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 05.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1374 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. *Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet.* Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen.

Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Boutaleb I et al., 2024 [1].

Perioperative chemotherapy and immunotherapy to optimize cystectomy outcomes in the curative intent of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim of this study was to perform a systematic literature review and meta-analysis to evaluate the effect of chemotherapy and/or immunotherapy in the neoadjuvant and/or adjuvant setting in patients with non-metastatic muscle-invasive bladder cancer.

Methodik

Population:

- patients with non-metastatic muscle-invasive bladder cancer

Intervention:

- chemotherapy and/or immunotherapy, in the neoadjuvant and/or adjuvant setting

Komparator:

- cystectomy alone or comparison of protocols

Endpunkte:

- overall survival
- progression-free survival
- relapse-free survival
- pathological downstaging
- metastasis-free survival

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature review was conducted by two independent authors (IB and GM) using the PubMed, Scopus, and clinicaltrials.gov databases
- search between 1994 and 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB2 für RCT
- Keine Qualitätsbewertung für Beobachtungsstudien

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 studies: 24 prospective (92%), 1 retrospective (4%), and 1 observational (4%).

- 7 studies focused on neoadjuvant chemotherapy (NAC) (27%), eight on adjuvant chemotherapy (31%), nine on neoadjuvant immunotherapy (35%), and two on adjuvant immunotherapy (7%).

Anmerkung: Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zur adjuvanten Therapie dargestellt.

Charakteristika und Qualität der Studien:

Adjuvante Chemotherapie (Table 2):

Author and year	Region, Country	Study type	Number of included patients (*n*)	Chemotherapy protocols	Objectives	Results	Risk of bias (Rob2)	Ref.
Studer et al., 1994	Switzerland	Randomized clinical trial	77 patients 40 in the cystectomy-alone arm 37 in the AC arm	3 cycles of 90 mg/m^2 of cisplatin alone	To evaluate overall survival	No significant difference between the two arms in the 5-year overall survival rate (54% vs. 57% in the AC group, $P = 0.65$)	High	[26]
Stöckle et al., 1995	Germany	Randomized clinical trial	49 patients 23 in the cystectomy-alone arm 26 in the AC arm	3 cycles of M-VAC methotrexate 30 mg/m^2, vinblastine 3 mg/m^2, cisplatin 70 mg/m^2 and doxorubicine 30 mg/m^2 or M-VEC (epirubicine 45 mg/m^2)	To evaluate progression-free survival	Significant difference (87% progression in the cystectomy-alone arm vs. 42%, $P = 0.0005$)	Some concerns	[27]
Lehmann et al., 2006	Germany	–	49 patients 23 in the cystectomy-alone arm 26 in the AC arm	–	Long-term results of Stöckle et al's study To assess 10-years progression-free survival, overall survival and tumor-free survival	Progression-free survival of 13% in the cystectomy arm vs. 43.7% (HR: 2.84 (1.46–5.54), $P = 0.002$) Overall survival of 17.4% vs. 26.9% (HR: 1.75 (0.95–3.23), $P = 0.069$) Disease-free survival of 17.4% vs. 41.7% (HR: 2.52 (1.28–4.99), $P = 0.007$)	–	[28]
Freiha et al., 1996	United-States	Randomized clinical trial	50 patients 25 in the cystectomy-alone arm 25 in the AC arm	4 cycles of 21 days with cisplatin (100 mg/m^2), methotrexate (30 mg/m^2) and vinblastine (4 mg/m^2)	To evaluate progression-free survival and risk of recurrence	Improvement in progression-free survival (33% in the cystectomy arm vs. 52%, $P = 0.01$) Decreased risk of recurrence in the CMV arm by 48% vs. 20%	Low	[29]
Cognetti et al., 2012	Italy	Multicenter randomized clinical trial	194 patients 102 in the immediate AC arm 92 in the delayed AC arm	4 cycles of 28 days of gemcitabine (1000 mg/m^2) and cisplatin 70 mg/m^2 2 subgroups: One receiving cisplatin on D2 and the other on D15	To evaluate 5-year overall survival and disease-free survival	No significant difference in overall survival at 5 years (43.4% in the immediate GC arm vs. 53.7%) HR: 1.29 (0.84–1.99) $P = 0.24$ No difference in disease-free survival at 5 years (37.2% vs. 42.3%) HR: 1.08 (0.73–1.59) $P = 0.7$ No difference based on the timing of cisplatin administration	Low	[30]
Sternberg et al., 2014	Europe and Canada	Multicenter randomized clinical trial	284 patients 141 in the immediate AC arm 143 in the delayed AC arm	4 cycles for arm A, 6 cycles for arm B 3 different protocols: M-VAC, high-dose M-VAC and GC	To evaluate 5-year overall survival and progression-free survival	No significant difference in overall survival at 5 years (53.6% in the immediate CT arm vs. 47.7%, HR: 0.78 (0.56–1.08); $P = 0.13$) Significant difference in progression-free survival (47.6% vs. 31.8%, HR: 0.54, (0.4–0.73), $P < 0.0001$)	Low	[31]
Galsky et al., 2016	United-States	Observational study	5653 patients, of whom 23% received adjuvant chemotherapy	–	To assess 5-year overall survival	Improvement in overall survival at 5 years for adjuvant CT (37% vs. 29.1%) HR: 0.70 (0.64–0.76), $P < 0.001$ Data support the use of adjuvant CT, especially in patients who did NOT receive NAC.	–	[32]
Zhegalik et al., 2020	Byelorussia	Randomized clinical trial	100 patients 53 in the immediate AC arm 47 in the delayed AC arm	2 cycles of 28 days of cisplatin 75 mg/m^2 and gemcitabine 1000 mg/m^2	To compare overall survival, cancer-specific survival and disease-free survival	No significant difference in overall survival at 5 years (35% vs. 27%, HR: 0.7 (0.45–1.11), $P = 0.13$) No significant difference in cancer-specific survival (42% vs. 37%, HR: 0.84 (0.50–1.41), $P = 0.51$) No significant difference in disease-free survival (43% vs. 36%, HR: 0.77 (0.46–1.28), $P = 0.31$)	Some concerns	[33]

Adjuvante Immunotherapie

Author and year	Region, country	Study type	Number of included patients (*n*)	Immunotherapy protocols	Objectives	Results	Risk of bias (Rob2)	Ref.
Bellmunt et al., 2021	International	Multicenter, open-label, randomized clinical trial	809 patients 406 in the atezolizumab arm 403 in the cystectomy-alone arm	Atezolizumab 1200 mg every 3 weeks, for 16 cycles or up to 1 year	To evaluate disease-free survival and overall survival	Disease-free survival at 18 months is 51% in the atezolizumab arm vs. 49%, HR: 0.89 (0.74–1.08), $P = 0.24$. Overall survival at 1 year is 88% vs. 81%, and at 18 months is 79% vs. 73%, HR 0.85 (0.66–1.09) No evidence of efficacy of atezolizumab in the adjuvant setting	Low	[42]
Bajorin et al., 2021	International	Multicenter, double-blind, randomized clinical trial	709 patients 353 in the nivolumab arm 356 in the placebo arm	Nivolumab 240 mg every 2 weeks until 1 year or recurrence	To evaluate disease-free survival and metastasis-free survival	Improvement in disease-free survival at 1 year (62.8% in the nivolumab arm vs. 46.6%) HR: 0.70 (0.55–0.90), $P < 0.001$ Metastasis-free survival of 40.5 months vs. 29.5 months. Results even more pronounced in patients with PD-L1 > 1%	Low	[43]

Studienergebnisse:

Adjuvant chemotherapy (AC)

Eight studies evaluating AC were included (Table 2).

Studer et al. used cisplatin monotherapy in 37 out of 77 patients to assess 5-year OS and found no significant results, with a 5-year OS of 57% for AC and 54% for cystectomy alone [22]. Stöckle et al. evaluated the use of 3 cycles of MVAC on PFS and demonstrated progression in 87% of patients without AC compared to 42% with AC [23]. The long-term results of this study were presented by Lehmann et al., with an assessment of 10-year OS and tumor-free survival, which were 26.9% and 41.7% for AC, and 17.4% and 17.4% for cystectomy alone [25].

The study by Freiha et al. evaluated PFS and the recurrence-free survival in 49 patients who received 4 cycles of MVC, and showed an increase in PFS and a decrease in the recurrence-free survival in the AC arm, with rates of 52% and 48%, respectively [24]. Some studies also compared the effect of immediate versus deferred AC. The first study using G/C was conducted by Cognetti et al. and evaluated 5-year OS and disease-free survival and showed no significant difference, with a lower response in the immediate G/C postsurgery arm (43.4% and 37.2%, respectively) compared to the deferred arm (53.7% and 42.3%, respectively) [26]. The same results were observed in the studies by Sternberg et al. [27] and Zhegalik et al. [28] with 284 and 100 patients, respectively, showing no significant difference in 5-year OS.

However, the study by Sternberg showed an improvement in PFS with immediate chemotherapy (47.6% vs. 31.8%), especially in patients without nodal involvement. The observational study by Galsky et al. in 2016 included 5653 patients, 23% of whom received AC [29], and showed an improvement in 5-year OS to 37% in the AC arm compared to 29.1% for cystectomy alone.

Adjuvant immunotherapy

Bajorin et al. (CheckMate 274) evaluated diseasefree survival and risk of metastasis in 709 patients after radical cystectomy, of whom 353 received nivolumab as adjuvant therapy [44]. A significant difference was observed, with a 1-year DFS of 62.8% in the nivolumab arm compared to 46.6%, and a longer metastasis-free survival of 40.5 months compared to 29.5 months. The positive results of the study were even higher in patients with PD-L1 expression > 1%. Overall survival data are pending.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and meta-analysis confirm the known positive impact of platinum-based chemotherapy in the perioperative setting on improving survival in patients with muscle-invasive bladder cancer.

Studies using immunotherapy and targeted therapies show encouraging results; however, more data are needed before these therapeutic approaches can be fully integrated into our daily practice.

Kommentare zum Review

In dem SR wurden sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Therapien eingeschlossen. Für die Chemotherapien wurde auch die qualitative Analyse der nicht zugelassenen Therapien (z.B. MVAC) extrahiert. Auf eine Extraktion der quantitativen (Meta-) Analysen für zugelassene und nicht zugelassene Therapieoptionen gemeinsam wurde dagegen verzichtet. Für die Immunotherapien wurden nur Ergebnisse zu zugelassenen Therapieoptionen extrahiert.

3.3 Leitlinien

Konsultationsfassung Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2024 [4,5].

Aktuell liegt zur **S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms** eine **Konsultationsfassung** vor. Die geplante Fertigstellung der S3-Leitlinie ist für den 30.06.2025 vorgesehen.

Witjes JA et al., 2024 [8].

European Association of Urology (EAU)

Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Limited update of the 2023 publication
- A broad and comprehensive literature search, covering all sections of the MIBC Guideline was performed. Databases searched included Medline, EMBASE, and the Cochrane Libraries, covering a time frame between the 1st of May 2022 and 1st May 2023.

LoE

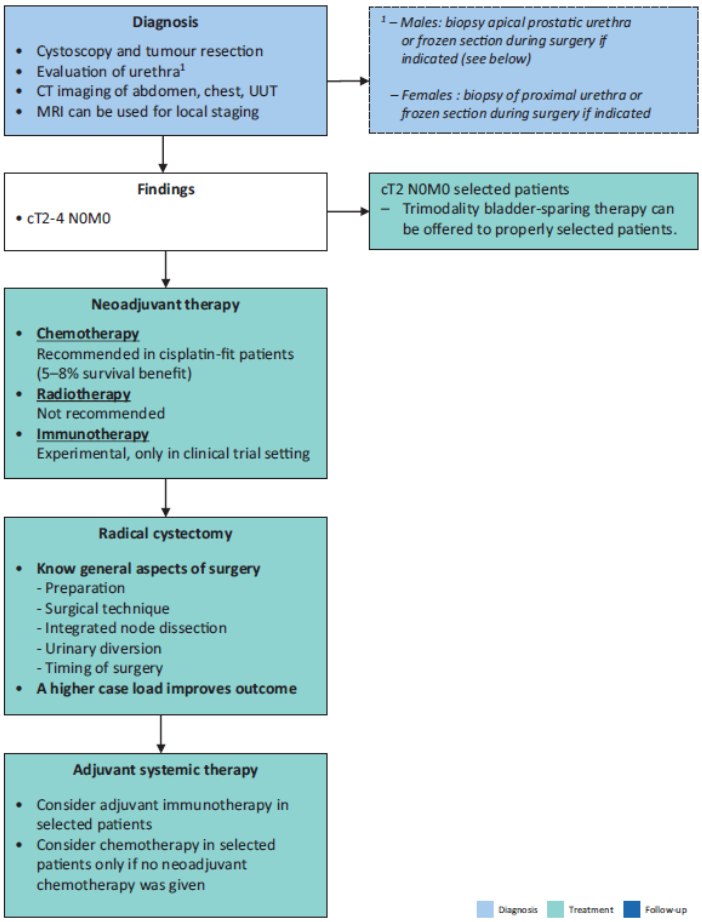
Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

GoR

- Strong recommendations typically indicate a high degree of evidence quality and/or a favourable balance of benefit to harm and patient preference
- Weak recommendations typically indicate availability of lower quality evidence, and/or equivocal balance between benefit and harm, and uncertainty or variability of patient preference

Empfehlungen

Figure 7.1: Flow chart for the management of T2–T4a N0M0 urothelial bladder cancer



CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; UUT = upper urinary tract.

7.2 Pre- and post-operative radiotherapy in muscle-invasive bladder cancer

Summary of evidence	LE
No contemporary data exists to support that pre-operative RT for operable MIBC increases survival.	2a
Pre-operative RT for operable MIBC, using a dose of 45–50 Gy in fractions of 1.8–2 Gy, results in down-staging after 4 to 6 weeks.	2
Limited evidence supports the safe use of pre- and post-operative RT in case a neobladder is planned or *in situ*.	3
Limited high-quality evidence supports the use of pre-operative RT to decrease local recurrence of MIBC after RC.	3
Addition of adjuvant RT to chemotherapy is associated with an improvement in local relapse-free survival following cystectomy for locally-advanced bladder cancer (pT3b–4, or node-positive).	2a
There are no randomised trials showing an effect for local therapy in oligometastastic bladder cancer.	1
Retrospective case series show some survival benefit for the additional of local therapy (to the primary and to sites of metastases) in oligometastatic bladder cancer.	3

Recommendations	Strength rating
Do not offer pre-operative radiotherapy (RT) for operable muscle-invasive bladder cancer since it will only result in down-staging, but will not improve survival.	Strong
Do not offer pre-operative RT when subsequent radical cystectomy (RC) with urinary diversion is planned.	Strong
Consider offering adjuvant RT in addition to chemotherapy following RC, based on pathologic risk (pT3b–4 or positive nodes or positive margins).	Weak
Inform patients with oligometastatic disease about local therapy treatment options. Patients should be carefully selected for treatment and fully informed of the potential benefits and harms of the different treatment modalities as well as the fact that there is no definitive evidence supporting local therapy inoligometastatic disease.	Weak

Hintergrund

7.2.1 Post-operative radiotherapy

Given the high rates of local-regional failure after RC in patients with locally-advanced (pT3–4) BC, estimated at ~30%, as well as the high risk of distant failure and poor survival for these patients, there is an interest in adjuvant therapies that address both the risk of local and distant disease. Data on adjuvant RT after RC are limited and further prospective studies are needed, but a more recent phase II trial compared adjuvant sequential chemotherapy and radiation vs. adjuvant chemotherapy alone in 120 patients with locally-advanced disease and negative margins after RC (with one or more risk factors: ≥ pT3b, grade 3, or node-positive), in a study population with 53% UC and 47% SCC. Addition of adjuvant RT to chemotherapy alone was associated with a statistically significant improvement in local relapse-free survival (at 2 years 96% vs. 69% favouring the addition of RT). Disease-free survival and OS also favoured the addition of RT, but those differences were not statistically significant and the study was not powered for those endpoints. Late-grade ≥ 3 GI toxicity in the chemoradiation arm was low (7% of patients) [309].
A 2019 systematic review evaluating the efficacy of adjuvant radiation for BC or UTUC found no clear benefit of adjuvant radiation following radical surgery (e.g., cystectomy), although the combination of adjuvant radiation with chemotherapy may be beneficial in locally-advanced disease [310].
Adjuvant radiation might be considered in patients with pT3/pT4 pN0–2 urothelial BC following RC, although this approach has been evaluated in only a limited number of studies without conclusive data demonstrating improvements in OS. Radiation fields should encompass areas at risk for harbouring residual microscopic disease based on pathologic findings at surgery and may include the cystectomy bed and pelvic LNs. Doses in the range of 45 to 50.4 Gy may be considered. A phase II trial with 72 patients showed that a dose of 50.4 of radiotherapy Gy can be used with acceptable toxicity and a high rate of local control [311]. A small retrospective study of 25 patients (median age 64 years) evaluated acute and late toxicity of moderate doses of pelvic RT (range, 45–50.4 Gy). After a median follow-up of 10.4 months the authors concluded that orthotopic ileal neobladders can tolerate moderate radiation doses without

significant induced morbidity. Most of the acute GI toxicity seen was grade 1, four patients developed acute grade 2 toxicity; three of whom had been treated by NAC [312]. For patients not treated with NAC, it may be reasonable to sandwich adjuvant radiation between cycles of adjuvant chemotherapy. The safety and efficacy of concurrent radiosensitising chemotherapy in the adjuvant setting needs further study.

Referenzen

309. Zaghloul, M.S., et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. JAMA Surg, 2018. 153: e174591. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29188298
310. Iwata, T., et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. Urol Oncol, 2019. 37: 659. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31255542
311. Fonteyne, V., et al. Adjuvant Radiotherapy After Radical Cystectomy for Patients with High-risk Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Multicentric Phase II Trial. Eur Urol Focus, 2022. 8: 1238. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34893458
312. Ballas, L., et al. Tolerance of Orthotopic Ileal Neobladders to Radiotherapy: A Multi-institutional Retrospective Study. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: 711. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28558986

7.6 Adjuvant therapy

Summary of evidence	LE
Adjuvant cisplatin-based chemotherapy for high-risk patients (pT3, 4 and/or or N+ M0) without neoadjuvant treatment can be associated with improvement in DFS and OS but trials are underpowered to adequately answer this question.	2a
To date, studies of immune checkpoint inhibitors in the adjuvant setting in patients with high-risk MIBC who have or have not received NAC have demonstrated conflicting results with the CheckMate 274 study demonstrating an improvement in DFS with adjuvant nivolumab and the IMvigor 010 study failing to show an improvement in DFS with adjuvant atezolizumab.	1b
Circulating tumour DNA holds promise as both a prognostic and predictive biomarker to guide the use of adjuvant IO for UC in patients who are at a high risk of recurrence and positive for ctDNA treated with adjuvant atezolizumab demonstrating improved outcomes compared with observation.	2b

Recommendations	Strength rating
Offer adjuvant cisplatin-based combination chemotherapy to patients with pT3/4 and/or pN+ disease if no neoadjuvant chemotherapy has been given.	Strong
Offer adjuvant nivolumab to selected patients with pT3/4 and/or pN+ disease not eligible for, or who declined, adjuvant cisplatin-based chemotherapy.	Weak

Hintergrund

7.6.1 Role of adjuvant platinum-based chemotherapy

Adjuvant chemotherapy after RC for patients with pT3/4 and/or LN positive (N+) disease without clinically detectable metastases (M0) is still under debate.

The general benefits of adjuvant chemotherapy include:

- chemotherapy is administered after accurate pathological staging, therefore, treatment in patients at low risk for micrometastases is avoided;
- no delay in definitive surgical treatment.

The drawbacks of adjuvant chemotherapy are:

- assessment of in vivo chemosensitivity of the tumour is not possible and overtreatment is an unavoidable problem;
- delay of or intolerability to chemotherapy, due to post-operative morbidity [463].

There is limited evidence from adequately conducted and accrued phase III RCTs in favour of the routine use of adjuvant chemotherapy [464-469]. An individual patient data meta-analysis [470] of survival data from six RCTs of adjuvant chemotherapy [471-473] included 491 patients (unpublished data from Otto et

al., were included in the analysis). All included trials suffered from significant methodological flaws including small sample size (underpowered), incomplete accrual, use of inadequate statistical methods and design flaws (irrelevant endpoints and failing to address salvage chemotherapy in case of relapse or metastases) [464]. In these trials, three or four cycles of CMV, cisplatin, cyclophosphamide, and adriamycin (CISCA), methotrexate, vinblastine, adriamycin or epirubicin, and cisplatin (MVA(E)C) and cisplatin with methotrexate (CM) were used [474], and one trial used cisplatin monotherapy [475]. The data were not convincing to support an unequivocal recommendation for the use of adjuvant chemotherapy. In 2014, this meta-analysis was updated with an additional three studies [467-469] resulting in the inclusion of 945 patients from nine trials [466]. None of the trials had fully accrued and individual patient data were not used in the analysis [466]. For one trial only an abstract was available at the time of the meta-analysis [468] and none of the included individual trials were significantly positive for OS in favour of adjuvant chemotherapy. In two of the trials more modern chemotherapy regimens were used (gemcitabine/cisplatin and paclitaxel/gemcitabine/cisplatin) [467, 468]. The HR for OS was 0.77 (95% CI: 0.59–0.99, p = 0.049) and for DFS 0.66 (95% CI: 0.45–0.91, p = 0.014) with a stronger impact on DFS in case of nodal positivity. Recently, a systematic review and meta-analysis of individual patient data from RCTs in patients treated with adjuvant cisplatin-based chemotherapy for MIBC was conducted [476]. In an analysis of 10 RCTs (n = 1,183), an OS benefit was demonstrated for cisplatin-based adjuvant chemotherapy (HR: 0.82, 95% CI: 0.70–0.96, p = 0.02). This translates into an absolute improvement in survival of 6% at 5 years, from 50% to 56%, and a 9% absolute benefit when adjusted for age, sex, pT stage, and pN category (HR: 0.77, 95% CI: 0.65–0.92, p = 0.004). Adjuvant chemotherapy was also shown to improve RFS (HR: 0.71, 95% CI: 0.60-0.83, p < 0.001), locoregional RFS (HR: 0.68, 95% CI: 0.55–0.85, p < 0.001), and MFS (HR: 0.79, 95% CI: 0.65–0.95, p = 0.01), with absolute benefits of 11%, 11%, and 8%, respectively.

A retrospective cohort analysis including 3,974 patients after cystectomy and LND showed an OS benefit in high-risk subgroups (extravesical extension and nodal involvement) (HR: 0.75, CI: 0.62–0.90) [477]. A publication of the largest RCT (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] 30994), although not fully accrued, showed a significant improvement of PFS for immediate, compared with deferred, cisplatin- based chemotherapy (HR: 0.54, 95% CI: 0.4–0.73, p < 0.0001), but there was no significant OS benefit [478].

Furthermore, a large observational study including 5,653 patients with pathological T3–4 and/ or pathological node-positive BC, treated between 2003 and 2006 compared the effectiveness of adjuvant chemotherapy vs. observation. Twenty-three percent of patients received adjuvant chemotherapy with a 5-year OS of 37% for the adjuvant arm vs. 29.1% (HR: 0.70, 95% CI: 0.64–0.76) in the observation group [479]. Another large retrospective analysis based on the U.S. National Cancer Database including 15,397 patients with locally-advanced (pT3/4) or LN-positive disease also demonstrated an OS benefit in patients with UC histology [480]. In patients with concomitant histological subtypes, however, no benefit was found. Patients should be informed about potential chemotherapy options before RC and the limited evidence for adjuvant chemotherapy.

7.6.2 Role of adjuvant immunotherapy

To determine the benefit of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors, three phase III RCTs have evaluated checkpoint inhibitor monotherapy with atezolizumab, nivolumab or pembrolizumab in patients with muscle-invasive UC. The CheckMate 274 phase III multi-centre, double-blind, RCT of adjuvant nivolumab vs. placebo for up to 1 year in 709 patients with muscle-invasive UC with a high risk of recurrence (pathological stage pT3, pT4a, or pN+) (neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy was allowed before trial entry) demonstrated a significant improvement in median DFS (20.8 months [95% CI: 16.5–27.6] with nivolumab and 10.8 months [95% CI: 8.3– 13.9] with placebo). The percentage of patients who were alive and disease-free at 6 months was 74.9% with nivolumab and 60.3% with placebo (HR for disease recurrence or death, 0.70; 98.22% CI: 0.55–0.90; p < 0.001). Among patients with a PD-L1 expression level of ≥ 1% (tumor cell [TC] score), the percentage of patients was 74.5% and 55.7%, respectively (HR: 0.55; 98.72% CI: 0.35–0.85; p < 0.001) [481]. In an analysis using both PD-L1 TC score and combined positive score (CPS), more patients had CPS ≥ 1 than TC ≥ 1% and patients with CPS ≥ 1 had improved DFS with nivolumab which may have contributed to the benefit seen with adjuvant nivolumab in patients with TC < 1% and CPS ≥ 1 [482]. There was no clinically meaningful deterioration in health-related quality of life with adjuvant nivolumab compared to placebo [483].

The primary endpoint of DFS was not achieved in a multi-centre RCT of adjuvant atezolizumab vs. observation in patients with ypT2–4a or ypN+ tumours following NAC or pT3–4a or pN+ tumours if no NAC was received (IMvigor010). Median DFS was 19.4 months (95% CI: 15.9–24.8) with atezolizumab and 16.6 months (11.2–24.8) with observation (stratified HR: 0.89, 95% CI: 0.74–1.08, p = 0.24) [484]. A similarly designed trial of pembrolizumab in the adjuvant setting has completed accrual with results awaited.

The FDA has approved nivolumab for adjuvant treatment of patients with UC who are at high risk of recurrence after undergoing surgery [485] whereas the EMA has approved adjuvant nivolumab for the treatment of adults with muscle-invasive UC (MIUC) with tumour cell PD-L1 expression ≥ 1%, who are at

high risk of recurrence after undergoing radical resection of MIUC. A promising report (see Marker section) has suggested a potential role for ctDNA to guide the use of adjuvant IO for UC [486].

Referenzen

463. Donat, S.M., et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. Eur Urol, 2009. 55: 177. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640770
464. Sylvester, R., et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. Ann Oncol, 2000. 11: 851. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997813
465. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, C. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol, 2005. 48: 189. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939530
466. Leow, J.J., et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol, 2014. 66: 42. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018020
467. Cognetti, F., et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol, 2012. 23: 695. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859900
468. Paz-Ares, L.G., et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2010. 28: LBA4518 http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/LBA4518
469. Stadler, W.M., et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. J Clin Oncol, 2011. 29: 3443. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810677
470. Powles, T., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet, 2018. 391: 748. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268948
471. Freiha, F., et al. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol, 1996. 155: 495. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558644
472. Stockle, M., et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. J Urol, 1995. 153: 47. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966789
473. Skinner, D.G., et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. Semin Urol, 1990. 8: 279. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2284533
474. Lehmann, J., et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). J Clin Oncol, 2005. 23: 4963. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939920
475. Studer, U.E., et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol, 1994. 152: 81. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201695
476. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaborators, G. Adjuvant Chemotherapy for Muscle- invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. Eur Urol, 2022. 81: 50. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34802798
477. Svatek, R.S., et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. Clin Cancer Res, 2010. 16: 4461. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651056
478. Sternberg, C.N., et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 76. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25498218
479. Galsky, M.D., et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34: 825. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786930
480. Berg, S., et al. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Does histologic subtype matter? Cancer, 2019. 125: 1449. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620387
481. Bajorin, D.F., et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2021. 384: 2102. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34077643
482. Galsky, M.D., 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: 432. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36868932

483. Witjes, J.A., 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. Eur Urol Oncol, 2022. 5: 553. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35288066
484. Bellmunt, J., et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2021. 22: 525. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33721560
485. U.S. Food & Drug Adminstration. FDA approves nivolumab for adjuvant treatment of urothelial carcinoma. Access date December 2022. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-adjuvant-treatment-urothelial-carcinoma
486. Hussain, S.A., et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Oncol Lett, 2012. 3: 855. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741006

Masson Lecomte A et al., 2024 [6].

European Association of Urology (EAU)

EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The 2024 UTUC Guidelines presents an update of the 2023 version. For the 2024 UTUC Guidelines, new and relevant evidence was identified, collated and appraised through a structured assessment of the literature for all sections of the Guidelines.
- For the 2023 UTUC Guidelines, new and relevant evidence has been identified, collated, and appraised through a structured assessment of the literature. The search was restricted to articles published between May 4th 2022 and May 1st 2023. Databases searched included Pubmed, Ovid, EMBASE and both the Cochrane Central Register of Controlled Trials and the Cochrane Database of Systematic Reviews.

Anmerkung: Es sind keine Angaben zur Recherche und Suchzeitraum für das „structured assessment of the literature“ des updates der Leitlinie aus 2024 dargelegt. Die beschriebenen Änderungen der Version von 2024 betreffen nicht die Indikation dieser Synopse.

LoE

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

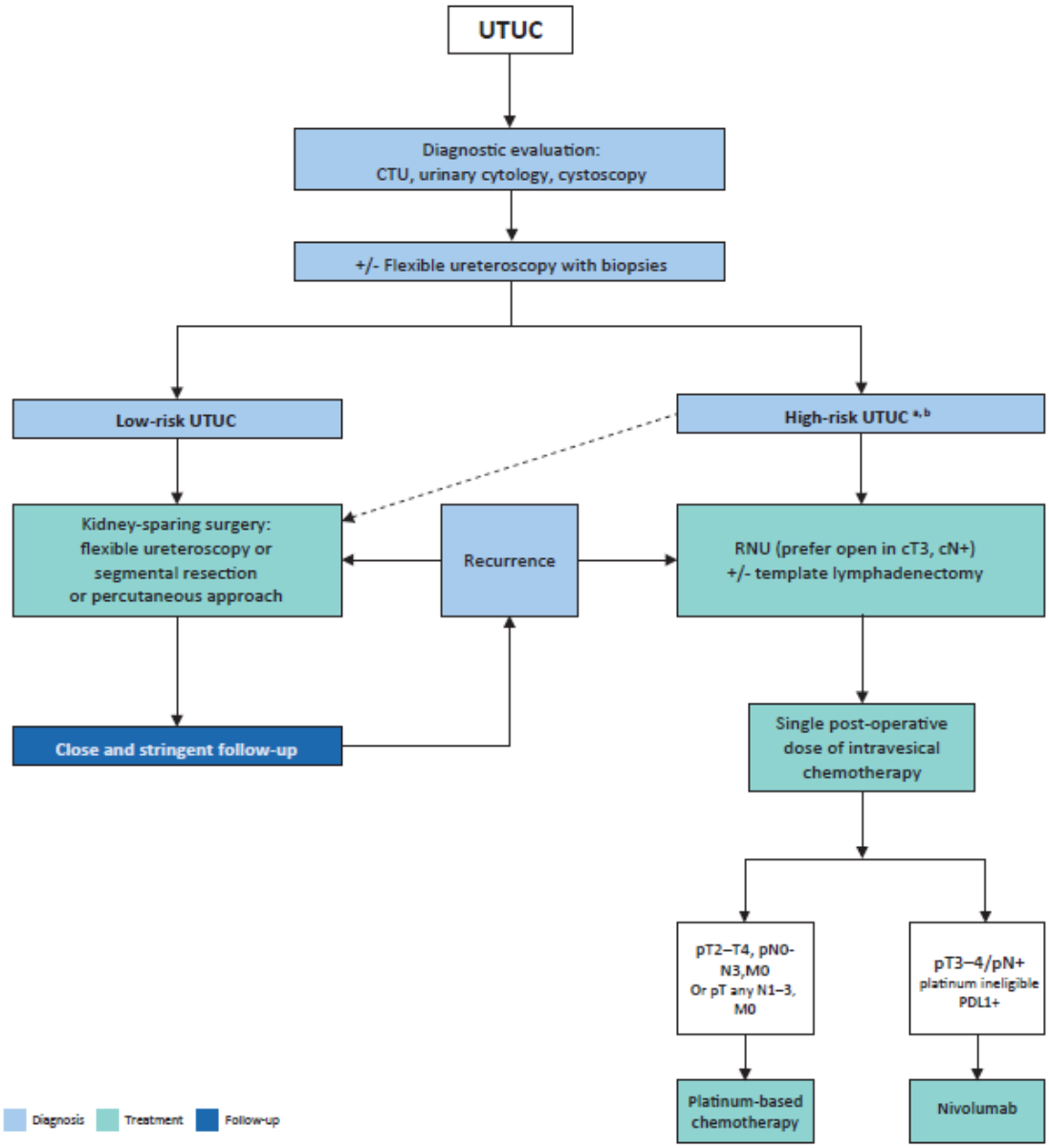
GoR

- Strong recommendations typically indicate a high degree of evidence quality and/or a favourable balance of benefit to harm and patient preference
- Weak recommendations typically indicate availability of lower quality evidence, and/or equivocal balance between benefit and harm, and uncertainty or variability of patient preference

Empfehlungen

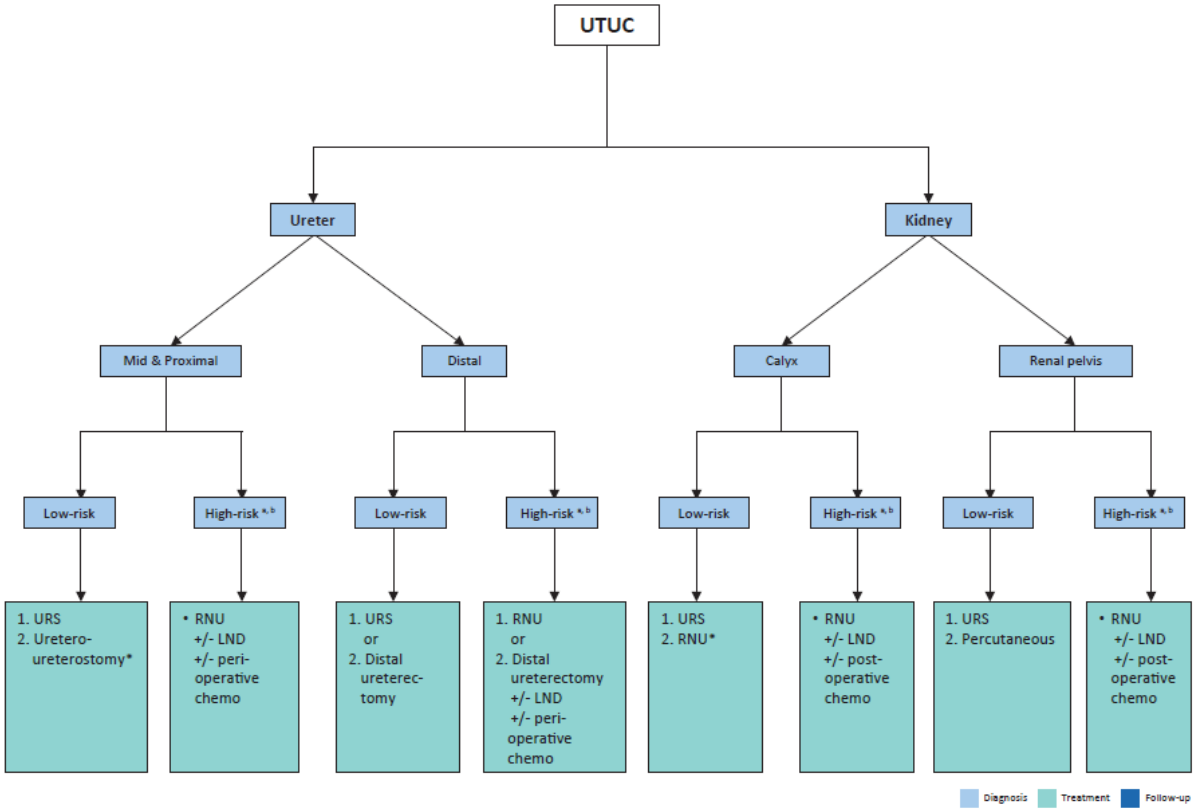
7. DISEASE MANAGEMENT

Figure 7.1: Proposed flowchart for the management of UTUC



a: In patients with solitary kidney consider a more conservative approach.
b: In low-grade patients without invasive features consider a more conservative approach.
CTU = computed tomography urography; RNU = radical nephroureterectomy; UTUC = upper urinary tract urothelial carcinoma.

Figure 7.2: Surgical treatment according to location and risk status



a: In patients with solitary kidney consider a more conservative approach.
b: In low-grade patients without invasive features consider a more conservative approach.
1 = first treatment option; 2 = secondary treatment option.
**In case not amendable to endoscopic management.*
LND = lymph node dissection; RNU = radical nephroureterectomy; URS = ureteroscopy; UTUC = upper urinary tract urothelial carcinoma.

7.1 Localised low-risk disease

Recommendation	Strength rating
Offer kidney-sparing management as primary treatment option to patients with low-risk tumours.	Strong

⇨ Keine Empfehlungen für adjuvante Therapie aus der Evidenz abgeleitet

Hintergrund

7.1.6 Adjuvant instillations

7.1.6.1 Upper urinary tract

The antegrade **instillation of BCG or mitomycin C** in the upper urinary tract via percutaneous nephrostomy after complete tumour eradication has been studied for CIS after kidney-sparing management [186, 222]. Retrograde instillation through a single-J open-ended ureteric stent is also used. Before both the antegrade and retrograde approach a nephro-ureterogram needs to rule out ureteric obstruction or leakage, asses that there is no infection and ensure a low pressure system to avoid pyelovenous influx during instillation/perfusion. The reflux obtained from a double-J stent has been used but **this approach is suboptimal** because the drug often does not reach the renal pelvis [223-226].

A systematic review and meta-analysis assessing the oncologic outcomes of patients with papillary UTUC or CIS of the upper tract treated with kidney-sparing surgery and **adjuvant endocavitary treatment** analysed the effect of adjuvant therapies (i.e., chemotherapeutic agents and/or immunotherapy with BCG) after kidneysparing surgery for papillary non-invasive (Ta–T1) UTUCs and BCG for the treatment of upper tract CIS, finding no difference between the method of drug administration (antegrade vs. retrograde vs. combined approach) in terms of recurrence, progression, CSS, and OS; however, all included studies were underpowered and highly heterogeneous. Furthermore, the recurrence rates following adjuvant instillations are comparable to those reported in the literature in untreated patients, questioning their efficacy [227]. **The analyses were based on retrospective small studies suffering from publication and reporting bias.**

Recent evidence suggests that early **single adjuvant intracavitary upper tract instillation of mitomycin C** in patients with low-grade UTUC might reduce the risk of local recurrence [228]. The authors report limited complications related to the instillations but propose a retrograde pyelography before instillations are commenced to exclude contrast extravasation. **This concept will need further evaluation in a randomised context [228].**

7.1.6.2 Bladder

There are currently **no data to support the use of bladder instillation of chemotherapy after kidney-sparing surgery** as available RCTs included only patients who received RNU.

Referenzen

186. Redrow, G.P., et al. Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ: Current Knowledge, Future Direction. J Urol, 2017. 197: 287. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664578

222. Giannarini, G., et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? Eur Urol, 2011. 60: 955. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807456

223. Irie, A., et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. Urology, 2002. 59: 53. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796281

224. Horiguchi, H., et al. Impact of bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract carcinoma in situ: comparison of oncological outcomes with radical nephroureterectomy. Med Oncol, 2018. 35: 41. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29480348

225. Tomisaki, I., et al. Efficacy and Tolerability of Bacillus Calmette-Guerin Therapy as the First-Line Therapy for Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ. Cancer Invest, 2018. 36: 152. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29393701

226. Yossepowitch, O., et al. Assessment of vesicoureteral reflux in patients with self-retaining ureteral stents: implications for upper urinary tract instillation. J Urol, 2005. 173: 890. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711312

227. Foerster, B., et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. Urol Oncol, 2019. 37: 430. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30846387

228. Gallioli, A., et al. Adjuvant Single-Dose Upper Urinary Tract Instillation of Mitomycin C After Therapeutic Ureteroscopy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Single-Centre Prospective Non-Randomized Trial. J Endourol, 2020. 34: 573. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32164441

7.2 Localised high-risk disease

7.2.4 Peri-operative chemotherapy

7.2.4.2 Adjuvant treatments

7.2.5 ***Summary of evidence and recommendations for the management of high-risk non-metastatic UTUC***

Summary of evidence	LE
Radical nephroureterectomy is the standard treatment for high-risk UTUC, regardless of tumour location.	2a
Open, laparoscopic and robotic approaches have similar oncological outcomes for organ-confined UTUC.	2a
Failure to completely remove the bladder cuff increases the risk of BC recurrence.	3
Lymphadenectomy improves survival in muscle-invasive UTUC.	3
Post-operative platinum-based adjuvant chemotherapy improves disease-free survival.	1b
Single post-operative intravesical instillation of chemotherapy lowers the BC recurrence rate.	1b

Recommendations	Strength rating
Perform radical nephroureterectomy (RNU) in patients with high-risk non-metastatic upper tract urothelial carcinoma (UTUC).	Strong
Perform open RNU in non-organ confined UTUC.	Weak
Perform a template-based lymphadenectomy in patients with high-risk non-metastatic UTUC.	Weak
Offer adjuvant platinum-based chemotherapy after RNU to eligible patients with pT2–T4 and/or pN+ disease.	Strong
Deliver a post-operative bladder instillation of chemotherapy to lower the intravesical recurrence rate in patients without a history of BC.	Strong
Discuss adjuvant nivolumab with patients unfit for, or who declined, platinum-based adjuvant chemotherapy for > pT3 and/or pN+ disease after previous RNU alone or > ypT2 and/or ypN+ disease after previous neoadjuvant chemotherapy, followed by RNU.	Weak
Offer distal ureterectomy to selected patients with high-risk tumours limited to the distal ureter.	Weak
Discuss kidney-sparing management to high-risk patients with imperative indication on a case- by-case basis, in a shared-decision making process with the patient despite the higher risk of disease progression.	Strong

Hintergrund

7.2.4.2.1 Bladder instillations

The rate of bladder recurrence after RNU for UTUC is 22–47% [189, 246]. Two prospective randomised trials [271, 272] and two meta-analyses [273, 274] have demonstrated that a single post-operative dose of intravesical chemotherapy (mitomycin C, pirarubicin) 2–10 days after surgery reduces the risk of bladder tumour recurrence within the first years post-RNU in patients without a history of BC. Prior to instillation, a cystogram can be considered in case of concerns about drug extravasation. All studies showed a very low risk of adverse events. Intravesical chemotherapy has also been safely given at the time of RNU prior to

bladder cuff opening, removing the need for a post- operative cystogram, but with low level data for efficacy [275].
Based on current evidence it is unlikely that additional instillations beyond one peri-operative instillation of chemotherapy further substantially reduce the risk of intravesical recurrence [276]. Whilst there is no direct evidence supporting the use of intravesical chemotherapy instillation of chemotherapy after kidney-sparing surgery, single- dose chemotherapy might also be effective in that setting as well. Management is outlined in Figures 7.1 and 7.2. One low-level evidence study suggested that bladder irrigation might reduce the risk of bladder recurrence after RNU [277].

7.2.4.2.2 Systemic Chemotherapy

A phase III multicentre prospective RCT (n = 261) evaluating the benefit of four cycles of adjuvant gemcitabine-platinume combination chemotherapy initiated within 90 days after RNU vs. surveillance has reported a significant improvement in disease-free survival (DFS) in patients with pT2–pT4, N (any) or positive (pT any, N1–3) M0 UTUC (3 year DFS 71% vs 50%; 5 year DFS 63% vs 46%. HR 0.54 ; CI 0.36-0.79; 3 & 5 year MFS 19 % improvement HR 0.55 CI 0.0.36-0.77) [278]. Patients were stratified to gemcitabine/cisplatin or gemcitabine/carboplatin chemotherapy based on GFR alone with benefit seen irrespective of chemotherapy type. There was a non-significant trend towards improved OS (12% at 3 years) but as the study had met its primary endpoint of 3 year DFS, it closed early, leaving it underpowered for the secondary endpoint of OS. The main potential limitation of using adjuvant chemotherapy is the concern that renal function may deteriorate after RNU precluding cisplatin use in patients who could benefit from this [279, 280]. A review of peri-operative predictors of decline in renal function after RNU showed three month GFR levels of around 50 mls/min [281]. With split dose and hydration cisplatin may be considered in patients with a GFR down to 45 mL/min. Table 2 outlines the eligibility criteria for platinum chemotherapy.
In a retrospective study histological subtypes of UTUC exhibit different survival rates and adjuvant chemotherapy was only associated with an OS benefit in patients with pure UC [282]. However, whilst histological subtypes of UTUC exhibit different survival rates in retrospective studies, adjuvant chemotherapy should be considered where UC is the dominant pathology.

Table 2: Definitions of platinum-eligibility for systemic treatment of urothelial carcinoma. [2]

Platinum-eligible		Platinum-ineligible
Cisplatin-eligible	**Carboplatin*-eligible**	
ECOG PS 0-1 ***and*** GFR > 50–60 mL/min ***and*** Audiometric hearing loss grade < 2 ***and*** Peripheral neuropathy grade < 2 ***and*** Cardiac insufficiency NYHA class < III	ECOG PS 2 *or* GFR 30–60 mL/min ***or*** not fulfilling other cisplatin-eligibility criteria	Any of the following: • GFR < 30mL/min • ECOG PS > 2 • ECOG PS 2 *and* GFR < 60mL/min • Comorbidites > Grade 2

**** Carboplatin is not indicated for neoadjuvant treatment***

7.2.4.2.3 Immunotherapy

In a phase III, multicentre, double-blind RCT involving patients with high-risk muscle-invasive UC who had undergone radical surgery (pT3, pT4a, or pN+), adjuvant nivolumab improved DFS compared to placebo in the intention-to-treat population (20.8 vs. 10.8 months) and among patients with a programmed death-ligand 1 (PDL1) expression level of 1% or more [283]. The patient population predominantly consisted of BC patients postradical cystectomy, with an additional smaller cohort of patients with UTUC post-RNU. The median recurrence-free survival outside the urothelial tract in the entire intention-to-treat population was 22.9 months for nivolumab and 13.7 months for placebo. Treatment-related adverse events > grade 3 occurred in 17.9% of the nivolumab group and 7.2% of the placebo group. **On subgroup analysis, patients with UTUC included in this study did not seem to benefit from adjuvant nivolumab, which requires further follow-up and analysis. Nonetheless, the European Medicines Agency (EMA) approved nivolumab as monotherapy for the adjuvant treatment of patients with muscle-invasive UC with tumour cell PD-L1 expression > 1%, who are at high risk of recurrence after radical surgery and who decline or are unfit for adjuvant chemotherapy [284].**
A network meta-analysis suggests superior oncological benefit for adjuvant platinum-based chemotherapy over immune checkpoint inhibitors in patients treated with radical surgery for UTUC [285].

7.2.4.2.4 Radiotherapy

Adjuvant radiation therapy has been suggested to control loco-regional disease after surgical removal. The data remains controversial and insufficient for conclusions [286-289]. Moreover, its added value to chemotherapy remains questionable [288].

Referenzen

189. Seisen, T., et al. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. Nat Rev Urol, 2015. 12: 155. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25708579
246. Xylinas, E., et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol, 2014. 65: 210. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22579047
271. O'Brien, T., et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). Eur Urol, 2011. 60: 703. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684068
272. Ito, A., et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. J Clin Oncol, 2013. 31: 1422. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460707
273. Hwang, E.C., et al. Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 5: CD013160. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31102534
274. Fang, D., et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. Urol Int, 2013. 91: 291. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948770
275. Freifeld, Y., et al. Intraoperative prophylactic intravesical chemotherapy to reduce bladder recurrence following radical nephroureterectomy. Urol Oncol, 2020. 38: 737 e11. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32641241
276. Harraz, A.M., et al. Single Versus Maintenance Intravesical Chemotherapy for the Prevention of Bladder Recurrence after Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e1108. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31594736
277. Yamamoto, S., et al. Intravesical irrigation might prevent bladder recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. Int J Urol, 2019. 26: 791. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31081198
278. Birtle, A., et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet, 2020. 395: 1268. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145825
279. Xylinas, E., et al. Impact of renal function on eligibility for chemotherapy and survival in patients who have undergone radical nephro-ureterectomy. BJU Int, 2013. 112: 453. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23464979
280. Kaag, M., et al. Preoperative predictors of renal function decline after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. BJU Int, 2014. 114: 674. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24314050
281. Kaag, M.G., et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. Eur Urol, 2010. 58: 581. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619530
282. Tully, K.H., et al. Differences in survival and impact of adjuvant chemotherapy in patients with variant histology of tumors of the renal pelvis. World J Urol, 2020. 38: 2227. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31748954
283. Bajorin, D.F., et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2021. 384: 2102. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34077643
284. Agency, E.M. European Commission Approval for Opdivo (nivolumab) as Adjuvant Treatment for Patients with Radically Resected, High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma with Tumor Cell PD-L1 Expression ≥1%. 2022. 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf
285. Laukhtina, E., et al. Chemotherapy is superior to checkpoint inhibitors after radical surgery for urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis of oncologic and toxicity outcomes. Crit Rev Oncol Hematol, 2022. 169: 103570. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34902554
286. Hahn, A.W., et al. Effect of Adjuvant Radiotherapy on Survival in Patients with Locoregional Urothelial Malignancies of the Upper Urinary Tract. Anticancer Res, 2016. 36: 4051. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27466512
287. Huang, Y.C., et al. Adjuvant radiotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma. Sci Rep, 2016. 6: 38175. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27910890
288. Czito, B., et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol, 2004. 172: 1271. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371822

Neuzillett Y et al., 2024 [7].

European Association of Urology (EAU)

EAU guidelines on primary urethral carcinoma

Zielsetzung/Fragestellung

This overview represents the updated European Association of Urology (EAU) Guidelines for primary urethral carcinoma. The aim is to provide practical recommendations on the clinical management of Primary Urethral Carcinoma with a focus on clinical presentation. When the first carcinoma in the urinary tract is detected in the urethra, this is defined as primary urethral carcinoma, in contrast to secondary urethral carcinoma, which presents as recurrent carcinoma in the urethra after prior diagnosis and treatment of carcinoma elsewhere in the urinary tract. Most often, secondary urethral carcinoma is reported after radical cystectomy for bladder cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The literature for the complete document has been assessed and updated for the 2024 print, resulting in a text update in section 3.3 on histopathology and genomic profiling.
- For the 2023 Primary Urethral Carcinoma Guidelines, new and relevant evidence has been identified, collated, and appraised through a structured assessment of the literature. An updated systematic literature search was performed to identify studies reporting data on urethral malignancies since the prior search, covering a time frame between August 9th 2022 and May 1st 2023. Databases searched included Ovid (Medline), EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews. A total of 68 unique records were identified, retrieved, and screened for relevance. Only one reference was updated in this 2023 publication.

Anmerkung: Es sind keine Angaben zur Recherche und Suchzeitraum für das „assessment“ des updates der Leitlinie aus 2024 dargelegt. Die beschriebenen Änderungen der Version von 2024 betreffen nicht die Indikation dieser Synopse.

LoE

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

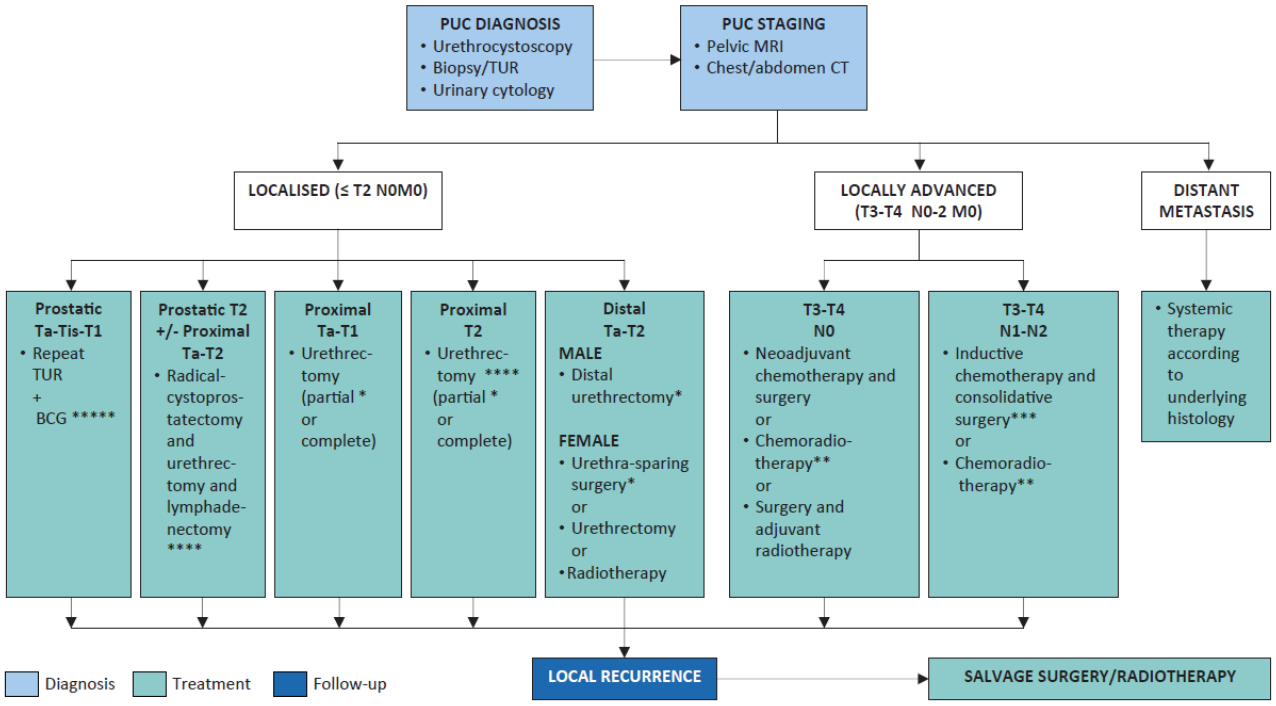
GoR

- Strong recommendations typically indicate a high degree of evidence quality and/or a favourable balance of benefit to harm and patient preference
- Weak recommendations typically indicate availability of lower quality evidence, and/or equivocal balance between benefit and harm, and uncertainty or variability of patient preference

Empfehlungen

7. DISEASE MANAGEMENT

Figure 7.1: Management of primary urethral carcinoma



* *Ensure complete circumferential assessment if penile-preserving/urethra-sparing surgery or partial urethrectomy is intended.*

** *Squamous cell carcinoma.*

*** *Regional lymphadenectomy should be considered in clinically enlarged lymph nodes.*

**** *Consider neoadjuvant chemotherapy.*

***** *In extensive or BCG-unresponsive disease: consider (primary) cystoprostatectomy +/- urethrectomy + lymphadenectomy.*

BCG = bacillus Calmette-Guérin; CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; PUC = primary urethral carcinoma; TUR = transurethral resection.

7.3.6 ***Summary of evidence and guidelines for multimodal treatment in advanced urethral carcinoma in both males and females***

Summary of evidence	LE
In locally-advanced urethral carcinoma, cisplatin-based chemotherapy with curative intent prior to surgery might improve survival compared to chemotherapy alone, or surgery followed by chemotherapy.	3
In locally-advanced SCC of the urethra, treatment with chemoradiotherapy might be an alternative to surgery.	3
In locally-advanced urothelial- and SCC of the urethra, treatment in academic centres improves OS.	3

Recommendations	Strength rating
Refer patients with advanced urethral carcinoma to academic centres.	Strong
Discuss treatment of patients with locally-advanced urethral carcinoma within a multidisciplinary team of urologists, radiation-oncologists, and oncologists.	Strong
In locally-advanced urethral carcinoma, use cisplatin-based chemotherapeutic regimens with curative intent prior to surgery.	Weak
In locally-advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the urethra, offer the combination of curative radiotherapy (RT) with radiosensitising chemotherapy for definitive treatment and genital preservation.	Weak
Offer salvage surgery or RT to patients with urethral recurrence after primary treatment.	Weak
Offer inguinal lymph node (LN) dissection to patients with limited LN-positive urethral SCC.	Weak

Hintergrund

7.3 Multimodal treatment in locally-advanced urethral carcinoma in both males and females

7.3.1 Introduction

Multimodal therapy in primary urethral carcinoma consists of definitive surgery plus chemotherapy with additional RT [76]. Multimodal therapy was often underutilised as shown by Cahn and colleagues in locally-advanced disease (only 16%) notwithstanding promising results [76-79]. In a recent study monotherapy was associated with decreased local recurrence-free survival after adjusting for stage, histology, sex, and year of treatment ($p = 0.017$). Its use has decreased over time [80]. Treatment in academic centres was reported to result in higher utilisation of neoadjuvant- and multimodal treatment and improved OS in patients with locally- advanced urothelial- and SCC primary urethral carcinoma [65].

7.3.2 Preoperative cisplatin-based chemotherapy

Retrospective studies reported that modern cisplatin-based combination chemotherapy regimens can be effective in advanced primary urethral carcinoma providing prolonged survival even in LN-positive disease. Moreover, they emphasised the critical role of surgery after chemotherapy to achieve long-term survival in patients with locally-advanced urethral carcinoma. In a study using the National Cancer Database in men with primary urothelial carcinoma, NAC was reported to decrease the risk of all-cause mortality, while AC was not associated with an OS benefit, as compared to no chemotherapy in men, with primary urothelial carcinoma neoadjuvant chemotherapy (NAC) was reported to exhibit improved OS compared with adjuvant chemotherapy [81].

In a series of 124 patients, 39 (31%) were treated with peri-operative platinum-based chemotherapy for advanced primary urethral carcinoma (twelve patients received NAC, six received neoadjuvant chemoradiotherapy and 21 adjuvant chemotherapy). Patients who received NAC or chemoradiotherapy for locally-advanced primary urethral carcinoma (> cT3 and/or cN+) appeared to demonstrate improved survival compared to those who underwent upfront surgery with or without adjuvant chemotherapy [82]. Another retrospective series including 44 patients with advanced primary urethral carcinoma, reported outcomes on 21 patients who had preoperatively received cisplatin-based combination chemotherapy according to the underlying histologic subtype. The overall response rate for the various regimens was 72% and the median OS 32 months [51].

7.3.3 Chemoradiotherapy in locally-advanced squamous cell carcinoma of the urethra

The clinical feasibility of local RT with concurrent chemotherapy as an alternative to surgery in locally-advanced SCC has been reported in several series. This approach offers a potential for genital preservation [83-87]. The largest, and recently updated, retrospective series reported outcomes in 25 patients with primary locally- advanced SCC of the urethra treated with two cycles of 5-fluorouracil and mitomycin C with concurrent EBRT. A complete clinical response was observed in ~80% of patients. The 5-year OS and disease-specific survival was 52% and 68%, respectively. In this updated series, salvage surgery, initiated only in non-responders or in case of local failure, was not reported to be associated with improved survival

[83]. A large retrospective cohort study in patients with locally-advanced urethral carcinoma treated with **adjuvant RT and surgery** vs. surgery alone demonstrated that the addition of RT improved OS [88].

7.3.4 Salvage treatment in recurrent primary urethral carcinoma after surgery for primary treatment

A multicentre study reported that patients who were treated with surgery as primary therapy and underwent surgery or RT-based salvage treatment for recurrent solitary or concomitant urethral disease, demonstrated similar survival rates compared to patients who never developed recurrence after primary treatment [66].

7.3.5 Treatment of regional lymphnodes

Nodal control in urethral carcinoma can be achieved either by regional lymph node (LN) dissection [36], RT [74] or chemotherapy [51]. Currently, there is still no clear evidence supporting prophylactic bilateral inguinal and/ or pelvic LND in all patients with urethral carcinoma [53]. However, in patients with clinically enlarged inguinal/ pelvic LNs or invasive tumours, regional LND should be considered as initial treatment since cure might still be achievable with limited disease [36]. It was recently shown that in patients with invasive urethral SCC and cN1–2 al LND conferred an OS benefit [53].

Referenzen

36. Karnes, R.J., et al. Surgery for urethral cancer. Urol Clin North Am, 2010. 37: 445. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674699

51. Dayyani, F., et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. Urol Oncol, 2013. 31: 1171.

53. Werntz, R.P., et al. The role of inguinal lymph node dissection in men with urethral squamous cell carcinoma. Urol Oncol, 2018. 36: 526 e1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30446445

65. Stone, B.V., et al. The effect of centralization of care on overall survival in primary urethral cancer. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2021. 39: 133. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268273/

66. Gakis, G., et al. The prognostic effect of salvage surgery and radiotherapy in patients with recurrent primary urethral carcinoma. Urol Oncol, 2018. 36: 10 e7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29055518

76. Zinman, L.N., et al. Management of Proximal Primary Urethral Cancer: Should Multidisciplinary Therapy Be the God Standard? Urol Clin North Am, 2016. 43: 505. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717436

77. Cahn, D.B., et al. Contemporary practice patterns and survival outcomes for locally advanced urethral malignancies: A National Cancer Database Analysis. Urol Oncol, 2017. 35: 670 e15. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803701

78. Dayyani, F., et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. BJU Int, 2014. 114: 25. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447439

79. Peyton, C.C., et al. Survival Outcomes Associated With Female Primary Urethral Carcinoma: Review of a Single Institutional Experience. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e1003. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859736

80. Mano, R., et al. Primary urethral cancer: treatment patterns and associated outcomes. BJU Int, 2020. 126: 359. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32336001

81. Celtik, K., et al. Association Between Perioperative Chemotherapy and Survival in Men Undergoing Radical Resection for Primary Urethral Urothelial Carcinoma: An Analysis of the National Cancer Database. Clin Genitourin Cancer, 2022. 20: 244. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35181268

82. Gakis, G., et al. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. Ann Oncol, 2015. 26: 1754.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25969370

83. Kent, M., et al. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. J Urol, 2015. 193: 532. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088950

84. Gakis, G. Editorial Comment to Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiation for unresectable advanced urethral carcinoma. Int J Urol, 2014. 21: 424. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251884

85. Itoh, J., et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiation for unresectable advanced urethral carcinoma. Int J Urol, 2014. 21: 422. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251859

86. Hara, I., et al. Successful treatment for squamous cell carcinoma of the female urethra with combined radio- and chemotherapy. Int J Urol, 2004. 11: 678. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285764

87. Cohen, M.S., et al. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. J Urol, 2008. 179: 536. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076921

88. Son, C.H., et al. Optimizing the Role of Surgery and Radiation Therapy in Urethral Cancer Based on Histology and Disease Extent. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. 102: 304. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908944

Chang SS et al., 2024 [2].

American Urological Association (AUA)/ American Society of Clinical Oncology (ASCO)/ American Society for Radiation Oncology (ASTRO)/ Society of Urologic Oncology (SUO)

Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline (2017, amended 2020, 2024)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Last systematic review in November 2023

LoE

TABLE 1: Strength of Evidence Definitions

AUA Strength of Evidence Category	GRADE Certainty Rating	Definition
A	High	• Very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
B	Moderate	• Moderately confident in the effect estimate • The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
C	Low	• Confidence in the effect estimate is limited • The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
	Very Low	• Very little confidence in the effect estimate • The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GoR

TABLE 2: AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/Burden, and Body of Evidence Strength

Evidence Grade	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (Net benefit or harm comparable to other options)	-Benefits = Risks/Burdens -Best action depends on individual patient circumstances -Future Research is unlikely to change confidence	-Benefits = Risks/Burdens -Best action appears to depend on individual patient circumstances -Better evidence could change confidence	-Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear -Net benefit (or net harm) comparable to other options -Alternative strategies may be equally reasonable -Better evidence likely to change confidence
Clinical Principle	a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature		
Expert Opinion	a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there may or may not be evidence in the medical literature		

Empfehlungen

Neoadjuvant/**Adjuvant Chemotherapy**

9. Patients who have not received cisplatin-based NAC and have pT3-4and/or N+ disease at cystectomy should be offered adjuvant cisplatin-based chemotherapy or adjuvant immunotherapy. Patients who have received cisplatin-based chemotherapy and have pT2-4 and/or N+ at cystectomy should be offered adjuvant immunotherapy. (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C)

Hintergrund

No single randomized clinical trial has demonstrated a significant improvement in overall survival with adjuvant chemotherapy (AC). Four trials reported AC with an associated decreased risk of mortality versus no AC, but no trial reported a statistically significant benefit.[115-118] One trial (n=50) found no difference between adjuvant CMV versus no AC in 5-year survival (52% versus 32%; RR: 0.71; 95% CI: 0.43 to 1.15).[115]

There was also no difference in the subgroup of patients (n=15) found to be node-negative (71% versus 25%; RR: 0.38; 95% CI: 0.11 to 1.31). Another trial (n=183) found no difference between adjuvant cisplatin and gemcitabine versus no AC in 5-year survival among all patients (43% versus 54%, p=0.24) or in the subgroup of node-negative patients (65% versus 73%, p=0.65).[116] One trial (n=83) found no difference between adjuvant cisplatin and methotrexate versus no AC in survival among node-negative patients after a median follow up of 69 months (49% versus 38%).[118]

The largest trial randomized 284 patients to either immediate adjuvant cisplatin-based combination chemotherapy with either MVAC, dose intensified MVAC, or GC versus treatment at relapse.[119] This trial did not demonstrate a significant improvement in overall survival with immediate versus deferred treatment (adjusted HR: 0.78; 95% CI: 0.56 to 1.08; p=0.13). However, immediate treatment did prolong progression-free survival by an estimated 1.12 years (HR: 0.54; 95% CI: 0.4 to 0.73; p<0.0001).

All of the AC trials were terminated early, and therefore are underpowered to provide sufficient evidence to state definitively the benefit of AC in MIBC. However, meta-analyses have suggested a possible benefit, albeit based on data of variable quality.[120, 121] Thus, the Panel advocates that cisplatin-eligible patients with high-risk pathologic features who do not receive NAC be offered adjuvant therapy following radical cystectomy on the basis of a multi-disciplinary consultation with a thorough informed consent. In patients who are non-cisplatin-eligible, consideration of referral to clinical trials is reasonable.

In 2021, the CheckMate274 trial, which used adjuvant nivolumab administered to patients with high-risk disease after cystectomy, was published.[122] This randomized phase III trial allowed patients who had received neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy and had ypT2-ypT4 and/or N+ disease or no NAC and had pT3-pT4 and/or N+ disease to receive nivolumab every 2 weeks for 1 year. The study found that patients who received adjuvant nivolumab had a significantly improved disease-free survival. Based on this, the recommendation is for patients with high-risk features after cystectomy, with or without NAC, to receive adjuvant nivolumab. Retrospective analysis of the data suggests that the greatest benefit for adjuvant treatment is when it is initiated within 90 days of cystectomy. However, some benefit was still seen even after 90 days post cystectomy.

In contrast, the IMvigor010 trial which examined the use of adjuvant atezoluzimab in a similar population to the CheckMate274 trial failed to demonstrate a statistically significant improvement in disease free survival (DFS).[123] Therefore, this drug has not been recommended for adjuvant use.

The AMBASSADOR trial using adjuvant pembroluzimab has reported that it met its endpoint for improvement in DFS, however, the published results and additional endpoints are still pending at this time.[124]

Referenzen

115. Freiha, F., Reese, J. and Torti, F. M.: A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996, 155:495.

116. Cognetti, F., Ruggeri, E. M., Felici, A. et al: Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: An italian, multicenter, randomized phase iii trial. Ann Oncol 2012, 23:695.

117. Skinner, D. G., Daniels, J. R., Russell, C. A. et al: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. J Urol 1991, 145:459.

118. Bono, A. V., Benvenuti, C., Reali, L. et al: Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian uro-oncologic cooperative group. Prog Clin Biol Res 1989, 303:533.

119. Sternberg, C. N., Skoneczna, I., Kerst, J. M. et al: Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pt3-pt4 or n+ m0 urothelial carcinoma of the bladder (eortc 30994): An intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015, 16:76.

120. Leow, J. J., Martin-Doyle, W., Rajagopal, P. S. et al: Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 2014, 66:42.

121. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (abc) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005, 48:189.

122. Bajorin, D. F., Witjes, J. A., Gschwend, J. E. et al: Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021, 384:2102.

123. Bellmunt, J., Hussain, M., Gschwend, J. E. et al: Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (imvigor010): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021, 22:525.

124. Apolo, A. B., Ballman, K. V., Sonpavde, G. P. et al: Ambassador alliance a031501: Phase iii randomized adjuvant study of pembrolizumab in muscle-invasive and locally advanced urothelial carcinoma (miuc) vs observation. Journal of Clinical Oncology 2024, 42:LBA531.

Coleman JA et al., 2023 [3].

American Urological Association (AUA)/Society of Urologic Oncology (SUO)

Diagnosis and management of non-metastatic upper tract urothelial carcinoma: AUA/SUO guideline (2023)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches in Ovid MEDLINE (1946 to March 3rd, 2022), Cochrane Central Register of Controlled Trials (through January 2022), and Cochrane Database of Systematic Reviews (through January 2022). The searches were updated August 2022 and January 2023.

LoE

- Grade A (well-conducted and highly-generalizable randomized control trial (RCTs) or exceptionally strong observational studies with consistent findings)
- Grade B (RCTs with some weaknesses of procedure or generalizability or moderately strong observational studies with consistent findings)
- Grade C (RCTs with serious deficiencies of procedure or generalizability or extremely small sample sizes or observational studies that are inconsistent, have small sample sizes, or have other problems that potentially confound interpretation of data).

Table 1: Strength of Evidence Definitions

AUA Strength of Evidence Category	GRADE Certainty Rating	Definition
A	High	• Very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
B	Moderate	• Moderately confident in the effect estimate • The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
C	Low	• Confidence in the effect estimate is limited • The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
	Very Low	• Very little confidence in the effect estimate • The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GoR

Table 2: AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/Burden, and Body of Evidence Strength

Evidence Grade	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (Net benefit or harm comparable to other options)	-Benefits = Risks/Burdens -Best action depends on individual patient circumstances -Future Research is unlikely to change confidence	-Benefits = Risks/Burdens -Best action appears to depend on individual patient circumstances -Better evidence could change confidence	-Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear -Net benefit (or net harm) comparable to other options -Alternative strategies may be equally reasonable -Better evidence likely to change confidence
Clinical Principle	a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature		
Expert Opinion	a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there may or may not be evidence in the medical literature		

Empfehlungen

Kidney Sparing Management

14. Tumor ablation may be the initial management option offered to patients with LR unfavorable UTUC and select patients with HR favorable disease who have low-volume tumors or cannot undergo RNU. (Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade C)

16. Following ablation of UTUC tumors and after confirming there is no perforation of the bladder or upper tract, clinicians **may instill adjuvant pelvicalyceal chemotherapy** (Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade C) **or intravesical chemotherapy** (Expert Opinion) to decrease the risk of urothelial cancer recurrence.

Hintergrund

There is ample evidence supporting the use of an immediate instillation of intravesical chemotherapy at the time of transurethral resection of a bladder tumor for urothelial carcinoma for the purpose of reducing the rate of intravesical tumor recurrence.[96, 97] **The principle of an immediate instillation of intravesical or pyelocaliceal (upper tract) chemotherapy at the time of endoscopic tumor ablation for UTUC is undertaken by extrapolation of the data supporting this practice in the management of urothelial carcinoma of the lower tract.** At present, this is considered an optional part of routine practice. The available reported clinical experience reported in the upper tract is less compelling. A small, prospective, non-randomized single center cohort study by Gallioli et al., showed a strong trend in improving urothelial recurrence free survival (URFS) for patients treated with a single upper tract instillation of Mitomycin C after endoscopic ablation. Mean URFS was 29 months for the treated group compared to 19 months in patients who did not receive treatment (log-rank p = 0.067).[98] Though a small study including only 51 patients, there were controls for several potential confounding variables and low ROB was identified. A larger study (n=73) by Cutress et al. did not control for confounding variables and failed to identify a difference in RFS with adjuvant intraluminal chemotherapy.[99] In the Gallioli study, the majority of recurrences were observed in the bladder.98 More recent work has explored the role of an adjuvant dose of upper tract mitomycin gel following endoscopic ablation with a report of 63% ipsilateral disease-free rate at 6.8 months following instillation, albeit with a 19% ureteral stenosis rate and no comparator group.[100] While acceptable, there are limited direct supporting data for this common practice in upper tract applications at this time.

TECHNICAL CONSIDERATIONS

The optimal administration technique is not fully elucidated. Both ex vivo and in vivo porcine models suggest higher rates of topical therapy delivery to the pyelocaliceal system with retrograde administration by ureteral catheter.[101-104] However, the Panel considers each of the following delivery approaches to be acceptable: 1) antegrade perfusion by nephrostomy tube, 2) retrograde perfusion via ureteral catheter, and 3) bladder instillation by transurethral catheter with reflux via a double J ureteral stent. In the third scenario, it is recommended to perform a cystogram and demonstrate adequate reflux of contrast into the pyelocaliceal system. Finally, while bacillus Calmette-Guerin (BCG) is the mainstay of topical therapies for UTUC, the following agents have been described: mitomycin c, gemcitabine, docetaxel, epirubicin, adriamycin, thiotepa, and BCG with interfero[105, 106]

Referenzen

96. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F et al: A prospective european organization for research and treatment of cancer genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage ta, t1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol 1993; 149: 749.
97. Sylvester RJ, Oosterlinck W and van der Meijden AP: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage ta t1 bladder cancer: A meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol 2004; 171: 2186.
98. Gallioli A, Boissier R, Territo A et al: Adjuvant single-dose upper urinary tract instillation of mitomycin c after therapeutic ureteroscopy for upper tract urothelial carcinoma: A single-centre prospective non-randomized trial. J Endourol 2020; 34: 573.
99. Cutress ML, Stewart GD, Wells-Cole S et al: Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. BJU Int 2012; 110: 1608.
100. Labbate C, Woldu S, Murray K et al: Efficacy and safety of mitomycin gel (ugn-101) as an adjuvant therapy after complete endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2023: 101097ju0000000000003185.
101. Territo A, Fontanet S, Meneghetti I et al: Management of primary upper urinary tract carcinoma in situ diagnosed by ureteroscopic biopsy: Is bacillus calmette-guerin an alternative to nephroureterectomy? Actas Urol Esp (Engl Ed) 2022.
102. Redrow GP, Guo CC, Brausi MA et al: Upper urinary tract carcinoma in situ: Current knowledge, future direction. J Urol 2017; 197: 287.
103. Metcalf M and Pierorazio PM: Future strategies to enhance kidney preservation in upper urinary tract urothelial carcinoma. Transl Androl Urol 2020; 9: 1831.
104. Katims AB, Tam AW, Rosen DC et al: Novel treatment of upper tract urothelial carcinoma in situ with docetaxel in bcg refractory patients. Urol Oncol 2021; 39: 234.e9.
105. Fontanet S, Gallioli A, Baboudjian M et al: Topical instillation of bcg immunotherapy for biopsy-proven primary upper urinary tract carcinoma in situ: A single institution series and systematic review. Urol Oncol 2022.
106. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M et al: Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. Urol Oncol 2019; 37: 430.

Neoadjuvant/**Adjuvant Chemotherapy and Immunotherapy**

27. Clinicians should offer platinum-based adjuvant chemotherapy to patients with advanced pathological stage (pT2–T4 pN0–N3 M0 or pTany N1–3 M0) UTUC after RNU or ureterectomy who have not received neoadjuvant platinum-based therapy. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade A)

Hintergrund

Adjuvant platinum-based chemotherapy for select patients with UTUC post-RNU is a standard based on results from the randomized phase III POUT trial.[135] In this study, 261 chemotherapy-naïve patients were identified and enrolled post-RNU, with HR patients selected based on postoperative stage in non-metastatic patients of pT2–T4 pN0–N3 M0 or pTany N1–3. In this trial, patients were randomized to platinum chemotherapy day 1 based on eligibility (cisplatin, or carboplatin for glomerular filtration rate <50 mL/min) with gemcitabine days 1 and 8 for four planned adjuvant cycles to start within 90 days of RNU. The trial was designed to show improved disease-free survival (DFS) in the chemotherapy versus the observation arm, and after meeting an early efficacy point, accrual was halted. At a median follow-up of 30.3 months, subjects in the adjuvant chemotherapy arm had improved DFS (HR: 0.45; 95% CI: 0.30 to 0.68; p=0.0001) compared with those on observation. Subjects on the chemotherapy arm had a significantly lower risk of metastases or death compared to observation (HR: 0.48; 95% CI: 0.31 to 0.74; log-rank p=0.0007). Side effects of platinum chemotherapy were as expected with no grade 5 events. The completion rate of four adjuvant cisplatin cycles was low in this dataset at 58%, including 21% of patients who started with cisplatin but switched to carboplatin for post allocation decline in GFR.

A subgroup analysis demonstrated that outcomes for patients with lymph node involvement and those treated with carboplatin chemotherapy were worse than those without positive nodes or treated with cisplatin chemotherapy.[136] As the primary endpoint was powered based on the intent to treat population, speculation about these subgroups, the potential utilization of six versus four cycles for metastatic N+ disease or the impact of carboplatin in this setting are hypothesis generating discussions. Based on these data, carboplatin remains a reasonable choice for HR cisplatin-ineligible patients post-RNU if NAC was not given.

Referenzen

135. Birtle A, Johnson M, Chester J et al: Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the pout trial): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2020; 395: 1268.

136. Birtle A, Chester J, Jones R et al: Updated outcomes of pout: A phase iii randomized trial of peri-operative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (utuc). Journal of Clinical Oncology 2021; 39: 455.

28. Adjuvant nivolumab therapy may be offered to patients who received neoadjuvant platinum-based chemotherapy (ypT2–T4 or ypN+) or who are ineligible for or refuse perioperative cisplatin (pT3, pT4a, or pN+). (Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade B)

Hintergrund

Two completed RCTs compared adjuvant checkpoint inhibitor therapy versus observation (IMvigor 010) or placebo (CheckMate 274) following surgery in patients with HR non-metastatic urothelial carcinoma (Appendix V).[137, 138] Although the majority of patients in these studies underwent radical cystectomy for bladder primaries, 20% of patients in CheckMate 274 and 7% of IMvigor 010 patients underwent surgery for UTUC, with endpoints based on the intention to treat population. Inclusion criteria for both studies were patients with HR urothelial cancer defined as pT3, pT4a, or pN+ for patients who had not received neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy and ypT2 to ypT4a or ypN+ for patients who had received neoadjuvant cisplatin.

In the IMvigor 010 trial, (n=406; 29 with UTUC) planned one year of adjuvant atezolizumab did not meet the primary endpoint of improved DFS compared to observation (19.4 months versus 16.6 months; HR: 0.89; 95% CI: 0.74 to 1.08).[139] Another study, the phase III randomized adjuvant study of pembrolizumab in muscle invasive and locally advanced urothelial carcinoma including UTUC patients (AMBASSADOR) versus observation trial, has completed accrual and is maturing with data yet to be presented.[140]

The CheckMate 274 (n=709; 149 with UTUC) study of one year of planned adjuvant nivolumab did meet its co-primary endpoints, with improved DFS (definition per-protocol included within and outside of the

urothelial tract) of 20.8 months (95% CI: 16.5 to 27.6) with nivolumab versus 10.8 months (95% CI: 8.3 to 13.9) with placebo in the intention to treat population.138 The 6-month DFS benefit of 74.5% with nivolumab and 55.7% with placebo (HR: 0.55; 98.72% CI: 0.35 to 0.85; P<0.001) was even more striking in patients whose tumors expressed PD-L1 (>1%).

Additionally, non-urothelial tract RFS (77.0% versus 62.7%; HR: 0.72; 95% CI: 0.59 to 0.89), and distant metastasis free survival (MFS, 82.5% versus 69.8%; HR: 0.75; 95% CI: 0.59 to 0.94) were also improved. In a subgroup analysis of patients with UTUC, there was no difference in DFS for renal pelvic cancers (HR: 1.23; 95% CI: 0.67 to 2.23) or the ureter (HR: 1.56; 95% CI: 0.70 to 3.48) in either arm. The small sample size limits the statistical power to detect a difference, and thus the results from this subgroup analysis in UTUC are hypothesis generating only. Based on the strength of the overall evidence, adjuvant nivolumab was approved for UTUC and urothelial carcinoma of the bladder in patients with advanced disease identified from post-surgical pathology findings.

With respect to harms, nivolumab was well tolerated and similar to placebo with respect to overall AEs (98.9% versus 95.4%) and grade 3 or higher AEs (42.7% versus 36.8%).107 However, nivolumab was associated with increased likelihood of treatment-related AEs (77.5% versus 55.5%) and grade 3 or higher treatment-related AEs (17.9% versus 7.2%). The most common toxicities in the nivolumab group were pruritus (23.1%), fatigue (17.4%), and diarrhea (16.8%); and the most common grade 3 or higher AEs were elevations in serum lipase (5.1%) and amylase (3.7%) levels, diarrhea (0.9%), colitis (0.9%), and pneumonitis (0.9%). Treatment-related death occurred in three patients treated with nivolumab (two due to pneumonitis and one due to bowel perforation). Toxicity-related treatment discontinuation was also higher from nivolumab compared to placebo (12.8% versus 2.0%); most frequently from pneumonitis (1.7%), rash (1.1%), colitis (0.9%), and increased alanine aminotransferase level (0.9%). These toxicities are similar to other checkpoint inhibitor studies with no new safety signals noted. No adjuvant studies have compared nivolumab to platinum-based chemotherapy regimens.

Based on the relative strengths of the available data, the Panel recommends the use of adjuvant platinum-chemotherapy over adjuvant nivolumab for eligible patients who did not receive NAC. Scenarios for use of adjuvant nivolumab include: 1) patients with contraindications to platinum-based chemotherapy (e.g., poor renal function, performance status, sensorineural hearing loss, neuropathy or congestive heart failure, allergy), 2) patients with HR pathology after NAC, 3) patients who refuse standard forms of adjuvant chemotherapy after appropriate counseling.

Referenzen

137. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE et al: Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (imvigor010): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22: 525.

138. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE et al: Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021; 384: 2102.

139. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N et al: Ctdna guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. Nature 2021; 595: 432.

140. Testing mk-3475 (pembrolizumab) after surgery for localized muscle-invasive bladder cancer and locally advanced urothelial cancer (ambassador). Published. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03244384

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2025) am 04.02.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees
3	(bladder OR urotheli* OR transitional):ti,ab,kw
4	(tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR cancer*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR (#3 AND #4)
6	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 04.02.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	urinary bladder neoplasms[mh]
2	carcinoma, transitional cell[mh]
3	bladder[ti] OR urotheli*[ti] OR transitional[ti]
4	tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR cancer*[ti]
5	#1 OR #2 OR (#3 AND #4)
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
164	**systematische Reviews**
9	"urinary bladder neoplasms/therapy"[mh]
10	"carcinoma, transitional cell/therapy"[mh]
11	urologic*[ti] OR urinary[ti] OR genitourinary[ti] OR urogenital[ti]
12	bladder[tiab] OR urotheli*[tiab] OR transitional[tiab]

#	Suchschritt
13	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
14	treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR radiotherap*[tiab]
15	#3 AND #4 AND #14
16	#11 AND #12 AND #13 AND #14
17	(#12 AND #13 AND #14) NOT medline[sb]
18	#9 OR #10 OR #15 OR #16 OR #17
19	(#18) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR ((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
20	(#19) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
21	(#20) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
22	(#21) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
23	(#22) NOT (#8)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.02.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Boutaleb I, Mjaess G, Roumeguère T.** Perioperative chemotherapy and immunotherapy to optimize cystectomy outcomes in the curative intent of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Fr J Urol 2024;34(9):102704.

2. **Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety B, et al.** Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline (published 2016, amended 2020, 2024) [online]. Linthicum (USA): American Urological Association (AUA); 2024. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/2024%20Guidelines/NMIBC%20Amendment%2001-09-24%20Final.pdf.

3. **Coleman JA, Clark PE, Buckley DI, Chang SS, Chou R, Hoffman-Censits J, et al.** Diagnosis and management of non-metastatic upper tract urothelial carcinoma: AUA/SUO guideline (2023) [online]. Linthicum (USA): American Urological Association (AUA); 2023. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/UTUC%202023/UTUC%20Unabridged%20FINAL%2011-07-23.pdf.

4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Konsultationsfassung: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/2024-07-31_Harnblasenkarzinom_Konsultationsfassung.pdf.

5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Konsultationsfassung: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/2024-07-31_Leitlinienreport_Harnblasenkarzinom_Konsultationsfassung.pdf.

6. **Masson-Lecomte A, Gontero P, Birtle A, Compérat E, Dominguez Escrig JL, Liedberg F, et al.** EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2024. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2024.pdf.

7. **Neuzillett Y, Witjes AJ, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Comperat E, et al.** EAU guidelines on primary urethral carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2024. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Primary-Urethral-Carcinoma-2024.pdf.

8. **Witjes JA, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Comperat E, Efstathiou JA, et al.** EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2024. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Gemeinsamer Bundesausschuss

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO