



IQWiG-Berichte – Nr. 1395

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

Dossierbewertung

Auftrag: A22-53
Version: 1.0
Stand: 28.07.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.05.2022

Interne Auftragsnummer

A22-53

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jörg Trojan, Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt a.M.

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

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Teresa Labahn
- Susanne Ein Waldt
- Tatjana Hermanns
- Philip Kranz
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi
- Kathrin Wohlhöfner

Schlagwörter

Nivolumab, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT02632409

Keywords

Nivolumab, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT02632409

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	13
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist	14
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist	15
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	15
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	16
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	34
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	34
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	38
2.4.2.3 Ergebnisse	40
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	45
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	46
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	50
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	52
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	53
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 R, Abschnitt 3.2)	53
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	53
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	53

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	54
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	60
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 R, Abschnitt 3.3).....	60
3.2.1	Behandlungsdauer	61
3.2.2	Verbrauch	61
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	62
3.2.6	Versorgungsanteile.....	63
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	64
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	64
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	65
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
5	Literatur	68
Anhang A	Suchstrategien.....	73
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2).....	74
Anhang C	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2)	81
Anhang D	Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2).....	84
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab.....	3
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab.....	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten.....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	19
Tabelle 8: Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Studie CA209-274 je Datenschnitt und Endpunktkategorie.....	23
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	27
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	28
Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	31
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (Studie CA209-274).....	33
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	34
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	35
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	39
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten.....	41
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	47
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	50
Tabelle 19: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	52
Tabelle 20: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	64
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	65
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	66

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten.....	75
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten.....	77
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	78
Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	79
Tabelle 27: Kategorien immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	81
Tabelle 28: Kategorien immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	82
Tabelle 29: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation.....	54
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum krankheitsfreien Überleben (DFS), Datenschnitt Februar 2021 (Studie CA209-274)	84
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Datenschnitt August 2020 (Studie CA209-274).....	85
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, Datenschnitt August 2020 (Studie CA209-274).....	86
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Datenschnitt August 2020 (Studie CA209-274).....	87
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs, Datenschnitt August 2020 (Studie CA209-274).....	88
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs, Datenschnitt August 2020 (Studie CA209-274).....	89

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBL	Database Lock (Datenbankschluss)
DFS	Disease-free Survival (krankheitsfreies Überleben)
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MIUC	muskelinvasives Urothelkarzinom
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pN	pathologischer Lymphknotenstatus
pT	pathologische Tumorkategorie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 R, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 R, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

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

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

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

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

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

Relevante Teilpopulation

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

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

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

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

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

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

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

Vorliegende Daten und Datenschnitte

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

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

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

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

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

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

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

Morbidität

Rezidive

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

Symptomatik

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

Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

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

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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

2.2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

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

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

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

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

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

Der pU stellt die Fragestellungen in seinem Dossier in umgekehrter Reihenfolge dar. In der vorliegenden Dossierbewertung werden die Fragestellungen in der Reihenfolge des G-BA bearbeitet (siehe Tabelle 4).

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

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

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

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 20.04.2022)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 05.04.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 05.04.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 05.04.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 13.05.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Der pU beansprucht in seinem Dossier für diese Fragestellung ebenfalls keinen Zusatznutzen.

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

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 20.04.2022)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 05.04.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 05.04.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 05.04.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 13.05.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
CA209-274 ^d (CheckMate 274)	ja	ja	nein	ja [3,4]	ja [5-9]	ja [10-13]
a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung geführt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CA209-274 herangezogen. In der Studie CA209-274 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit

beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-274	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> mit MIUC mit Ursprung in der Blase oder im oberen Harntrakt (Nierenbecken oder Harnleiter) mit hohem Rezidivrisiko^b nach radikaler Resektion^c des MIUC ECOG-PS ≤ 2^d 	Nivolumab (N = 353) Placebo (N = 356) davon relevante Teilpopulation ^e : Nivolumab (n = 140) Placebo (n = 142)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligung, maximal 1 Jahr Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal 5 Jahre nach der primären DFS-Analyse	170 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Österreich, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 03/2016 – laufend Datenschnitte ^g : 1. Datenschnitt (August 2020; finale DFS-Analyse): <ul style="list-style-type: none"> 17.07.2020 mit DBL am 27.08.2020 Erratum für DFS-Endpunkte^h: 27.08.2020 mit DBL am 13.04.2021 2. Datenschnitt (Februar 2021): <ul style="list-style-type: none"> 01.02.2021 mit DBL am 19.05.2021 	primär: DFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. TNM-Stadium ypT2-pT4a oder ypN+ bei Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie erhalten haben; TNM-Stadium pT3-pT4a oder pN+ bei Patientinnen und Patienten, die keine neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie erhalten haben und für die eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie nicht geeignet ist oder die diese ablehnen. Gemäß Studienprotokoll musste die Ablehnung einer Cisplatin-Chemotherapie (trotz Eignung) sorgfältig dokumentiert werden.</p> <p>c. R0-Resektion; ≤ 120 Tage vor der Randomisierung durchgeführt. Vom Protokoll abweichend wurden in der relevanten Teilpopulation (Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) 8 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche die Resektion > 120 Tage vor der Randomisierung hatten.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie keine neoadjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten haben und ungeeignet für eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie waren.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>g. Die 1. Interimsanalyse des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben (DFS) war nach dem Auftreten von 137 DFS-Ereignissen bei Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (348 DFS-Ereignissen bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten) geplant. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren 132 DFS-Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (369 DFS-Ereignisse bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten) aufgetreten. Zum Zeitpunkt des Erratums zum 1. Datenschnitt waren 136 DFS-Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (374 DFS-Ereignisse bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten) aufgetreten. Durch Erreichen der vordefinierten Signifikanzschwelle konnte diese Interimsanalyse nach Angaben des pU nachfolgend als finale DFS-Analyse betrachtet werden. Die 1. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (nach dem Auftreten von etwa 91 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben) war an die finale Analyse für das DFS gekoppelt. Der pU gibt an, dass für das Gesamtüberleben die Signifikanzschwelle zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch nicht erreicht wurde. Eine 2. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ist nach dem Auftreten von 125 Ereignissen geplant, die finale Analyse nach dem Auftreten von 166 Ereignissen. Aus dem Studienbericht und dem European Public Assessment Report geht hervor, dass die Daten nicht entblindet worden seien und daher keine Auswertungen vorlägen (siehe Abschnitt 2.4.2.1 sowie nachfolgende Textabschnitte).</p> <p>h. Die Datenbank wurde zur Korrektur von Daten zu DFS-Endpunkten entsperrt. Neu ausgewertete und aktualisierte Ergebnisse wurden in einem Erratum zum Studienbericht mit Datenschnitt vom 27.08.2020 (mit DBL am 13.04.2021) vorgelegt.</p> <p>DBL: Database Lock (Datenbankschluss); DFS: krankheitsfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; MIUC: muskelinvasives Urothelkarzinom; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Intervention	Vergleich
CA209-274	Nivolumab 240 mg i. v. alle 2 Wochen	Placebo i. v. alle 2 Wochen
Dosisanpassung: keine Dosisanpassung erlaubt; Therapieverzögerungen von max. 42 Tagen erlaubt		
Erforderliche Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ R0-Resektion des invasiven Urothelkarzinoms^a 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie, Strahlentherapie, Biologika gegen Krebs, intravesikale Therapie oder Prüfpräparate ≤ 28 Tage vor Beginn der Studienmedikation ▪ systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison-Äquivalente täglich) oder andere Immunsuppressiva ≤ 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation und während der Studie ▪ partielle Zystektomie bei primärem Blasenkrebs oder partielle Nephrektomie bei primärem Nierenbeckentumor ▪ systemische oder Strahlentherapie bei Urothel- oder Prostatakarzinom nach radikaler chirurgischer Resektion eines Urothelkarzinoms 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche antineoplastische Therapie (d. h. Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie, Standard- oder Prüfpräparate, chirurgische Eingriffe oder Strahlentherapie zur Behandlung von Krebs) ▪ jegliche intravesikale Antikrebsmittel und TUR der Erkrankung im Urotheltrakt, außer wenn ein Rezidiv dokumentiert wurde und die Studienbehandlung vor der TUR / intravesikalen Therapie beendet wurde^b 		
Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide in Darreichungsformen mit minimaler systemischer Absorption und < 3 Wochen zur Prophylaxe oder zur Therapie von nicht-autoimmunen Erkrankungen 		
a. Die Resektion sollte innerhalb der letzten 120 Tage vor der Randomisierung durchgeführt worden sein. b. Ausnahme: als Einzeldosis intravesikal verabreichte Chemotherapie im Anschluss an die Resektion eines Niedrigrisiko-nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms (Standardtherapie) ist erlaubt. i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TUR: transurethrale Resektion		

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

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

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

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

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [14].

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

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

Relevante Teilpopulation

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

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

Der pU erläutert in seinem Dossier im Abschnitt 4.2.5.2.1 (Modul 4 R) zu den Teilpopulationen, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie eine Zweiteilung der Zielpopulation von Nivolumab im Rahmen der adjuvanten Behandlung des MIUC vorgibt. Er führt aus, dass ausschlaggebend für die Zweiteilung die Eignung bzw. Nichteignung der Patientinnen und Patienten für eine cisplatinhaltige Chemotherapie ist. In der adjuvanten Behandlung des MIUC sei eine cisplatinhaltige Chemotherapie grundsätzlich indiziert, es sei denn, zuvor wurde bereits eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt oder der Allgemeinzustand der Patientin bzw. des Patienten und die vorliegenden Komorbiditäten erlaubten eine solche nicht. Im Folgenden führt der pU aus der deutschen S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom [15] die 5 Kriterien an, gemäß derer Patientinnen und Patienten bei Vorliegen zumindest eines Parameters nicht mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie behandelt werden sollen: World Health Organization Performance Status oder ECOG-PS von ≥ 2 oder Karnofsky Performance Status ≤ 70 %, Kreatinin-Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 60 ml/min, Hörverlust in der Audiometrie (\geq Grad 2 Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE] Version 4), Periphere Neuropathie (\geq Grad 2 CTCAE Version 4) oder Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse \geq III. Der pU schlussfolgert, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie CA209-274 mit den beschriebenen Vorgaben der deutschen S3-Leitlinie übereinstimmen.

Die Ausführungen des pU zur für Fragestellung 2 relevanten Patientenpopulation sind nur teilweise nachvollziehbar. Der pU beschreibt zwar richtigerweise die Kriterien, aufgrund derer Patientinnen und Patienten gemäß S3-Leitlinie aus medizinischer Sicht als nicht geeignet für eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie gelten. Der pU beschreibt jedoch nicht, dass explizit auch Patientinnen und Patienten in die Studie und damit auch in die relevante Teilpopulation eingeschlossen wurden, die eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie ablehnten, obwohl sie aus medizinischer Sicht dafür geeignet wären. Aus den Angaben des pU zur vorherigen Therapie der Patientinnen und Patienten gehen die Gründe hervor, weshalb Patientinnen und Patienten keine vorherige cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten haben (siehe auch Tabelle 10). Für die meisten der Patientinnen und Patienten (insgesamt 36 % im Nivolumab-Arm vs. 32 % im Placeboarm) war dabei eine fehlende Bereitschaft (unwillig) der Grund, dass keine cisplatinhaltige Chemotherapie durchgeführt wurde. Zwar sollte diese Ablehnung gemäß Studienprotokoll sorgfältig dokumentiert werden, weitere Angaben zu dieser Patientenpopulation liegen im Dossier des Herstellers jedoch nicht vor. Auch der G-BA benennt diese Patientengruppe nicht explizit. Insgesamt bleibt unklar, ob der relativ hohe Anteil an Patientinnen und Patienten in der Studie CA209-274, die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ablehnen, die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet.

Die nationalen Leitlinien empfehlen bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom entweder eine neoadjuvante oder adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie, da für diese Therapien in einer Metaanalyse ein Überlebensvorteil festgestellt wurde [15,16]. Das Therapiekonzept soll

dabei vor Behandlungsbeginn multidisziplinär festgelegt werden. Diese Empfehlungen finden sich im Studienprotokoll der Studie CA209-274 so jedoch nicht wieder. Auch in der Einwilligungserklärung für die Patientinnen und Patienten wird im Abschnitt zu Behandlungsalternativen weder der zuvor genannte Überlebensvorteil einer adjuvanten cisplatinhaltigen Chemotherapie explizit aufgeführt, noch das multidisziplinäre Therapiekonzept erwähnt. Stattdessen steht dort (übersetzt aus Studienbericht): Während klinische Studien widersprüchliche Ergebnisse zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie gezeigt haben, haben einige Studien gezeigt, dass adjuvante Chemotherapie-Regime, die Cisplatin enthalten, Rezidive verzögern können. Eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie kann eine Option für Patientinnen und Patienten sein, die Cisplatin vertragen können, abhängig von Parametern einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Nierenfunktion und das Hörvermögen. Diese Studie schließt Patientinnen und Patienten ein, die eine Cisplatin-Chemotherapie ablehnen oder nicht nehmen können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin über diese Behandlungsoption bevor Sie sich entscheiden, an der Studie teilzunehmen. Die Informationen in der Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie geben somit nicht vollständig die Informationen und Empfehlungen aus den Leitlinien wieder [15,16], denn insbesondere der Überlebensvorteil einer adjuvanten Chemotherapie wird nicht klar benannt. Gegebenenfalls waren die Patientinnen und Patienten daher nicht vollständig über die Vor- und Nachteile der ihnen zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen informiert.

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

Die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der Studie CA209-274 werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Unsicherheit, ob nicht doch ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten für eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie geeignet gewesen wäre, wird bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie CA209-274 berücksichtigt. Eine zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit findet sich in Abschnitt 2.4.2.2.

Vorliegende Daten und Datenschnitte

Der pU stellt in Modul 4 R des Dossiers für die unterschiedlichen Endpunktkategorien bzw. Endpunkte jeweils Auswertungen zu verschiedenen Datenschnitten dar. In Tabelle 8 sind die Datenschnitte und die dafür berichteten Ergebnisse je Endpunktkategorie dargestellt.

Tabelle 8: Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Studie CA209-274 je Datenschnitt und Endpunktkategorie

Datenschnitt	Mortalität ^a	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
1. Datenschnitt, August 2020 ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ vom 17.07.2020 mit DBL am 27.08.2020 	–	x	x	x
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erratum für DFS-Endpunkte^c: vom 27.08.2020 mit DBL am 13.04.2021 	–	x ^d	–	–
2. Datenschnitt, Februar 2021 ^e : <ul style="list-style-type: none"> ▪ vom 01.02.2021 mit DBL am 19.05.2021 	–	x ^d	–	–
<p>a. Die 1. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben war zum gleichen Zeitpunkt wie die finale Analyse für das DFS geplant. Der pU gibt an, dass für das Gesamtüberleben die Signifikanzschwelle zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch nicht erreicht wurde. Aus dem Studienbericht und dem European Public Assessment Report geht hervor, dass die Daten nicht entblindet worden seien und daher keine Auswertungen vorlägen (siehe Abschnitt 2.4.2.1 sowie nachfolgenden Textabschnitt).</p> <p>b. Geplante 1. Interimsanalyse des Endpunkts DFS; durch Erreichen der vordefinierten Signifikanzschwelle zum 1. Datenschnitt konnte diese Interimsanalyse nach Angaben des pU nachfolgend als finale DFS-Analyse betrachtet werden.</p> <p>c. Die Datenbank wurde zur Korrektur von Daten zu DFS-Endpunkten entsperrt. Neu ausgewertete und aktualisierte Ergebnisse wurden in einem Erratum zum Studienbericht vorgelegt.</p> <p>d. nur DFS-Endpunkte</p> <p>e. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden aktualisierte Daten für DFS-Endpunkte vorgelegt.</p> <p>DBL: Database Lock (Datenbankschluss); DFS: krankheitsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

Für die Studie CA209-274 liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt, August 2020: Gemäß Studienprotokoll geplante 1. Interimsanalyse des Endpunkts DFS nach dem Auftreten von 137 DFS-Ereignissen bei Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (348 DFS-Ereignissen bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten) geplant. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren 132 DFS-Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (369 DFS-Ereignisse bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten) aufgetreten. Zum Zeitpunkt des Erratums zum 1. Datenschnitt waren 136 DFS-Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (374 DFS-Ereignisse bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten) aufgetreten. Durch Erreichen der vordefinierten Signifikanzschwelle konnte diese Interimsanalyse nach Angaben des pU nachfolgend als finale DFS-Analyse betrachtet werden. Für den 1. Datenschnitt legt der pU im Dossier Daten zu allen Endpunkten außer für das Gesamtüberleben vor.

Der 1. Datenschnitt wird im vorliegenden Bericht als Datenschnitt vom August 2020 bezeichnet. Dies umfasst sowohl Daten des Datenschnitts vom 17.07.2020 mit Database Lock (DBL) am 27.08.2020 als auch Daten des Datenschnitts des Erratums zum

Studienbericht vom 27.08.2020 mit DBL am 13.04.2021 mit aktualisierten Daten ausschließlich für DFS-Endpunkte.

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

Gemäß den Angaben des pU war die 1. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben an die finale Analyse für das DFS gekoppelt und nach dem Auftreten von etwa 91 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Der pU gibt an, dass für das Gesamtüberleben die Signifikanzschwelle zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch nicht erreicht wurde. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren nach Angaben des pU 84 Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben beobachtet worden. Eine 2. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ist nach dem Auftreten von 125 Ereignissen geplant, die finale Analyse nach dem Auftreten von 166 Ereignissen. Aus dem Studienbericht und dem European Public Assessment Report geht hervor, dass die Daten nicht entblindet worden seien und daher keine Auswertungen vorlägen.

Zum Gesamtüberleben liegen im Dossier des Herstellers somit keine Daten vor. Das Fehlen dieser Daten ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht und vom pU nicht ausreichend begründet. Das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten ist in der vorliegenden onkologischen Indikation von besonderer Bedeutung. Die fehlenden Daten zum Gesamtüberleben stellen eine Unsicherheit dar, die bei der Aussagesicherheit berücksichtigt wird (siehe auch die Abschnitte 2.4.2.1 und 2.4.2.2).

Wie oben beim 2. Datenschnitt beschrieben und abweichend von der Vorgabe in der Dossievorlage [17], legt der pU für den 2. Datenschnitt keine Auswertungen für patientenrelevante Endpunkte außer der Rezidivrate und dem DFS vor. Dies hat der pU nicht ausreichend begründet. Die Daten des 1. Datenschnitts werden für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen aus folgenden Gründen dennoch als ausreichend erachtet: Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Datenschnitten ist mit ca. 6 Monaten relativ gering. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren nur noch wenige Patientinnen und Patienten unter Behandlung (8 vs. 5 Patientinnen und Patienten) und schätzungsweise maximal 18 % der

Patientinnen und Patienten waren für die verkürzt beobachteten Endpunkte (Behandlungsende plus ca. 100 Tage, siehe Abschnitt 2.4.1.2) zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen noch unter Beobachtung. Für diese Endpunktkategorien wird demnach nicht davon ausgegangen, dass zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt noch Daten in relevantem Umfang hinzukommen. Der Endpunkt Gesundheitszustand sollte hingegen so lange wie das Gesamtüberleben beobachtet werden. Für diesen Endpunkt können demnach zum 2. Datenschnitt noch für alle Patientinnen und Patienten, die noch in der Studie sind, Daten in relevantem Umfang hinzukommen.

Das Fehlen der beschriebenen Daten zum aktuellen 2. Datenschnitt ist nicht sachgerecht. Unabhängig davon sind die vorgelegten Auswertungen für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht zur Nutzenbewertung geeignet (siehe hierzu Abschnitt 2.4.2.1). Für das DFS und die Rezidivrate werden aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die Daten vom 2. Datenschnitt herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, beobachtendes Abwarten festgelegt.

In der Studie CA209-274 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Folgende Untersuchungen wurden zur Bewertung des Gesundheitszustandes bzw. der Erkennung von Rezidiven in der Studie CA209-274 durchgeführt:

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

Gemäß S3-Leitlinie soll die Nachsorge die Früherkennung von Tumorrezidiven, metabolischen Veränderungen, funktionellen Störungen und den psychoonkologisch-sozialen Status umfassen. Patientinnen und Patienten mit TNM-Stadium $> pT3$ und / oder $pN+$ sollten regelmäßige Laboruntersuchungen und Sonographie erhalten (3 und 6 Monate nach der radikalen Zystektomie, danach alle 6 Monate und ab dem 5. Nachsorgejahr jährlich. In denselben Intervallen sollten die Stomakontrolle, Anamnese von Kontinenz und Sexualfunktion sowie des psychoonkologischen Status stattfinden. Die Nachsorge mittels Bildgebung zur Detektion von Tumorrezidiven sollte 3 bis 6 Monate nach der radikalen Zystektomie erfolgen, bis zum 3. Nachsorgejahr alle 6 Monate und im 4. bis 5. Nachsorgejahr alle 12 Monate [15]. Für Patientinnen und Patienten mit TNM-Stadium $\leq pT2$, $pN0$ und $cM0$ werden dieselben Untersuchungen empfohlen, die Bildgebung soll zum Teil jedoch in größeren Zeitintervallen erfolgen.

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

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

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

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. Daten über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben fehlen.

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

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab N^a = 140	Placebo N^a = 142
Lymphknotenstatus und Anzahl entfernter Lymphknoten		
N0/X mit < 10 entfernten Lymphknoten	38 (27)	38 (27)
N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten	42 (30)	38 (27)
N1	29 (21)	33 (23)
N2	28 (20)	26 (18)
N3	3 (2)	7 (5)
PD-L1-Tumorzell-Expressionsstatus		
≥ 1 % und < 5 %	29 (21)	35 (25)
≥ 5 %	110 (79)	105 (74)
Nicht berichtet	1 (1)	1 (1)
Vorherige neoadjuvante Therapie	61 (44)	62 (44)
Vorherige Cisplatin-Therapie		
ja	57 (41)	61 (43)
nein	83 (59)	81 (57)
Grund dafür keine vorherige Cisplatin-Therapie erhalten zu haben		
Fehlende Bereitschaft (unwillig)	51 (36)	46 (32)
Nicht geeignet aufgrund von eingeschränkter Nierenfunktion	19 (14)	22 (16)
Nicht geeignet aufgrund von Neuropathie	0 (0)	1 (1)
Nicht geeignet aufgrund von Hörverlust	1 (1)	4 (3)
Nicht geeignet aufgrund von eingeschränktem PS	4 (3)	5 (4)
Nicht geeignet aufgrund von eingeschränkter Herzfunktion	3 (2)	2 (1)
Andere Gründe	4 (3)	0 (0)
Nicht berichtet	1 (1)	1 (1)
Zeit von der radikalen Resektion bis zur Randomisierung		
≥ 0 und ≤ 30 Tage	1 (1)	0 (0)
> 30 und ≤ 60 Tage	35 (25)	28 (20)
> 60 und ≤ 90 Tage	57 (41)	66 (47)
> 90 und ≤ 120 Tage	46 (33)	41 (29)
> 120 Tage	1 (1)	7 (5)
Therapieabbruch, n (%) ^{b, c}	71 (51)	87 (63)
Behandlungsphase abgeschlossen ^c	60 (43)	47 (34)
Studienabbruch, n (%) ^{c, d}	8 (6)	15 (11)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab N ^a = 140	Placebo N ^a = 142
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Häufige Gründe für den vorzeitigen Therapieabbruch (d. h. Abbruch vor Erreichen der geplanten maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr) im Nivolumab-Arm vs. Placeboarm waren: Wiederauftreten der Erkrankung (24 % vs. 42 %), Toxizität (17 % vs. 5 %), UEs ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation (3 % vs. 6 %).</p> <p>c. 1. Datenschnitt vom August 2020</p> <p>d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Nivolumab-Arm vs. Placeboarm waren: Widerruf der Einwilligungserklärung (4 % vs. 4 %) und Tod (1 % vs. 4 %). Warum sich diese Angaben von den Ereignisraten der Todesfälle aus den Auswertungen zu Nebenwirkungen im Studienbericht (21,6 % vs. 33,8 %) unterscheiden ist unklar.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

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

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 11 zeigt die mediane / mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane / mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Nivolumab N = 139 ^a	Placebo N = 139 ^a
CA209-274		
Behandlungsdauer [Monate]		
Datenschnitt August 2020		
Median [Min; Max]	10,1 [0,0; 12,5]	6,5 [0,0; 12,0]
Mittelwert (SD)	7,8 (k. A.)	7,0 (k. A.)
Datenschnitt Februar 2021		
Median [Min; Max]	10,6 [0,0; 12,5]	6,5 [0,0; 12,0]
Mittelwert (SD)	7,9 (k. A.)	7,0 (k. A.)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Datenschnitt August 2020		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	22,1 [0,1; 47,5]	18,7 [0,0; 49,1]
Mittelwert (SD)	22,4 (k. A.)	20,3 (k. A.)
Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
Datenschnitt Februar 2021		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	25,5 [0,1; 54,3]	22,4 [0,0; 54,6]
Mittelwert (SD)	26,3 (k. A.)	23,6 (k. A.)
Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Die Angaben zu Beobachtungsdauern beziehen sich auf N = 140 im Nivolumab-Arm vs. N = 142 im Placeboarm.		
b. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation lag zum Datenschnitt August 2020 im Nivolumab-Arm mit 10,1 Monaten deutlich über der medianen Behandlungsdauer im Placeboarm mit 6,5 Monaten. Angaben zur Beobachtungsdauer macht der pU nur für den Endpunkt Gesamtüberleben. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Während die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive und Gesundheitszustand bis maximal 5 Jahre (nach primärer DFS-Analyse für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesundheitszustand) beobachtet werden sollten, war die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen an das Behandlungsende

(zuzüglich ca. 100 Tage) gekoppelt (siehe Tabelle 9). Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit bis 100 Tage nach der Behandlung treffen. Basierend auf den Angaben zur Behandlungsdauer plus 100 Tage ergibt sich eine geschätzte maximale mediane Beobachtungsdauer von 13,4 Monaten im Nivolumab-Arm bzw. 9,8 Monaten im Placeboarm. Somit sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben verkürzt. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

Zudem ergeben sich jeweils entsprechend der Unterschiede bei den Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen auch Unterschiede in der Beobachtungsdauer der Endpunkte. Diese Datensituation hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der verkürzt beobachteten Endpunkte (siehe Abschnitt 2.4.2.1).

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 12 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (Studie CA209-274)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab N = 140	Placebo N = 142
CA209-274		
Gesamt ^{a, b}	39 (27,9)	54 (38,0)
Strahlentherapie	7 (5,0)	11 (7,7)
Operation	1 (0,7)	4 (2,8)
Systemische Therapie	36 (25,7)	50 (35,2)
Immuntherapie	8 (5,7)	31 (21,8)
Nivolumab	0 (0)	5 (3,5)
Pembrolizumab	4 (2,9)	17 (12,0)
Atezolizumab	4 (2,9)	9 (6,3)
Ipilimumab	1 (0,7)	2 (1,4)
BCG intravesikal	0 (0)	1 (0,7)
Platin-haltige Chemotherapie	27 (19,3)	25 (17,6)
Carboplatin	14 (10,0)	12 (8,5)
Carboplatin + Taxol	1 (0,7)	0 (0)
Cisplatin	12 (8,6)	13 (9,2)
Cisplatin + Doxorubicin, Methotrexat + Vinblastin	1 (0,7)	0 (0)
Oxaliplatin	1 (0,7)	0 (0)
VEGFR-Inhibitoren (Bevacizumab)	0 (0)	1 (0,7)
Weitere Chemotherapeutika (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Methotrexat etc.)	35 (25,0)	32 (22,5)
a. Die Patientinnen und Patienten können mehr als eine Folgetherapie erhalten haben. b. Datenschnitt August 2020 BCG: Bacillus Calmette-Guerin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Hinsichtlich der Folgetherapien lagen im Studienprotokoll keine Einschränkungen vor. Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten zum 1. Datenschnitt 28 % der Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm und 38 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm eine Folgetherapie. In beiden Studienarmen war dies mehrheitlich eine systemische Therapie. Dabei erhielten die Patientinnen und Patienten zum Großteil andere Chemotherapeutika, auch in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin. Im Placeboarm erhielten zudem 22 % der Patientinnen und Patienten eine Immuntherapie (Nivolumab-Arm: 6 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b, c}	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte SUEs ^d	Immunvermittelte schwere UEs ^{c, d}	Weitere spezifische UEs ^e
CA209-274	nein ^f	ja	nein ^g	nein ^g	nein ^g	ja	ja	ja	ja	ja	ja

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

b. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierter Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen]“ gemäß Liste des pU).

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

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

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

f. Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor (siehe Abschnitt 2.4.1.2 und folgenden Textabschnitt der vorliegenden Dossierbewertung).

g. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe den nachfolgenden Abschnitt der vorliegenden Dossierbewertung

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

Anmerkungen zu Endpunkten

Auswertungen zum Gesamtüberleben

Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor (siehe Abschnitt 2.4.1.2 der vorliegenden Dossierbewertung). Dies ist in der vorliegenden onkologischen Fragestellung nicht sachgerecht. Zudem ist die Aussage des pU zur nicht erfolgten Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht vollständig nachvollziehbar, da – zumindest für den 1. Datenschnitt (August 2020) – aus den Auswertungen zu Nebenwirkungen im Studienbericht Angaben zur Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten entblindet pro Behandlungsarm vorliegen (siehe Tabelle 16). Hier ist jedoch unklar, ob in diese Auswertung alle in der Studie aufgetretenen Todesfälle eingegangen sind, da die Dauer der Nachbeobachtung laut Fußnote nur 30 Tage betrug. Zusätzlich geht der Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv) auch als Ereignis in die Auswertungen des krankheitsfreien Überlebens ein, sodass auch hierfür die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsarm bekannt sein musste. Die sich aus den fehlenden Daten zum Gesamtüberleben ergebenden Unsicherheiten werden bei der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten sind nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Dies wird in den folgenden Abschnitt beschrieben.

Responsekriterien für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D VAS

Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30 Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte der Skalenspannweite vor (jeweilige Skalenspannweite 0 – 100). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18,19] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule wird die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet [20].

Für die Auswertungen der EQ-5D VAS verwendet der pU als Schwellenwert unter anderem 15 Punkte. Dies entspricht 15 % der Skalenspannweite des Instruments.

Die vom pU herangezogenen Responsekriterien sind dementsprechend sachgerecht.

Ereigniszeitanalysen zu den Skalen des EORTC QLQ-C30 nicht verwertbar

Der pU legt für patientenberichtete Endpunkte in den Kategorien Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des EORTC QLQ-C30, Ereigniszeitanalysen vor. Diese sind operationalisiert als Zeit bis zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“. Dabei ist eine „dauerhafte Verschlechterung“ definiert als eine Abnahme

des entsprechenden Scores um mindestens das Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung oberhalb des Responsekriteriums in einer der folgenden Erhebungen.

Wie in Abschnitt 2.4.1.2 beschrieben ist die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum einen gegenüber dem medianen Gesamtüberleben systematisch verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich (vgl. Tabelle 9 und Tabelle 11). Hieraus ergeben sich Schwierigkeiten bei der Interpretation der Auswertung der Zeit bis zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“, unter anderem ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm (Behandlung mit Nivolumab) potenziell schwerer zu erreichen. In der vorliegenden Situation sind Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung notwendig. Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zu den Skalen des EORTC QLQ-C30 sind dementsprechend nicht verwertbar.

Ereigniszeitanalysen zur EQ-5D VAS nicht verwertbar

Die vom pU vorgelegte Operationalisierung der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) entspricht der bereits weiter oben beschriebenen Operationalisierung für die Endpunkte der Kategorien Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Erhebung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) sollte – im Gegensatz zum EORTC QLQ-C30 – bis zum Tod, bzw. bis zum Ende des Survival Follow-ups (maximal 5 Jahre nach primärer DFS-Analyse) erfolgen. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen wird aber sichtbar, dass die entsprechenden Anteile nach Behandlungsende mit der Studienmedikation in beiden Armen abnehmen. Ob die Rücklaufquoten adäquat berechnet wurden, kann aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben nicht geprüft werden. Weil die Angaben zu den Rückläufen lediglich getrennt für den Zeitraum unter Behandlung und den Zeitraum nach Behandlung vorliegen und eine Zuordnung der Nachbeobachtungsvisiten zu den entsprechenden Zeitpunkten ab Randomisierung (d. h. den zeitlich korrespondierenden Visiten) fehlt, ist eine Bewertung, ob die Auswertung der „dauerhaften Verschlechterung“ adäquat ist, nicht möglich. Angaben zur tatsächlichen (z. B. medianen) Nachbeobachtungsdauer legt der pU nicht vor (vgl. Tabelle 11 und Abschnitt 2.4.1.2). Zusätzlich fehlen Subgruppenanalysen zu dem für die Nutzenbewertung relevanten Responsekriterium von 15 Punkten. Die Auswertungen zur „dauerhaften Verschlechterung“ der EQ-5D VAS werden daher in der vorliegenden unklaren Datensituation nicht herangezogen.

MMRM-Analysen zu den Skalen des EORTC QLQ-C30 und zur EQ-5D VAS nicht verwertbar

Der pU legt zusätzlich als Sensitivitätsanalysen zu den Skalen des EORTC QLQ-C30 und zur EQ-5D VAS Auswertungen der Veränderung seit Studienbeginn über ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) vor. Ob und ggf. wie hierbei die Erhebungen nach Behandlungsende (für den EORTC QLQ-C30 wurden 2 Folgerhebungen durchgeführt: Nachbeobachtungsvisite 1 ca. an Tag 35 und Nachbeobachtungsvisite 2 ca. an Tag 100; die EQ-5D VAS wurde im Anschluss an diese 2 Nachbeobachtungsvisiten bis maximal 5 Jahre nach primärer DFS-Analyse weiterbeobachtet) berücksichtigt wurden, ist jedoch unklar. Die in

Modul 4 R dargestellten Verlaufskurven enthalten keine Daten nach Behandlungsende. Für die Nutzenbewertung ist es notwendig, dass der gesamte Beobachtungszeitraum in die Auswertungen eingeht. Werte nach Behandlungsende müssen in den Auswertungen zur Nutzenbewertung berücksichtigt werden und müssen bei vorzeitigem Behandlungsende dafür in nachvollziehbarer Weise den entsprechenden Zeitpunkten ab Randomisierung (d. h. den zeitlich korrespondierenden Visiten) zugeordnet werden. Aufgrund dieser Mängel sind die vorliegenden MMRM-Analysen ebenfalls nicht zur Nutzenbewertung geeignet und werden dementsprechend nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Zusammenfassung zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Symptomatik und zum Gesundheitszustand sind ohne weitere Informationen und Auswertungen nicht interpretierbar. Für die Nutzenbewertung liegen somit keine geeigneten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten vor.

Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

Für die UE-Gesamtraten (UEs, SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs) legt der pU Kaplan-Meier-Kurven vor, jedoch nicht für die Auswertungen auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) oder der Preferred Terms (PT) des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA). Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz.

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs und immunvermittelte SUEs wird die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]) als relevant erachtet. Hierbei handelt es sich um eine Auswahl an Kategorien und PTs, die zu den typischen immunvermittelten UEs gehören, und bei denen die Behandlung der UEs mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. Diese Operationalisierung wird als hinreichende Annäherung für die immunvermittelten UEs angesehen.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUE ^s ^c	Immunvermittelte schwere UE ^s ^{b, c}	Weitere spezifische UE ^s ^d
CA209-274	N	– ^e	N	– ^f	– ^f	– ^f	H ^g	H ^g	N ^h	H ^g	H ^g	H ^g
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das DFS, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv im Urotheltrakt, Lokalrezidiv außerhalb des Urotheltrakts, Fernmetastasen sowie Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv)</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]).</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Asthenie (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs).</p> <p>e. Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor (siehe Abschnitte 2.4.1.2 und 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung).</p> <p>f. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>g. Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgenden Abschnitt).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Rezidive wird als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1).

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

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

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt 2.4.1.2 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die gegebenenfalls doch für eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet gewesen wären, und der fehlenden Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben, reduziert. Auf Basis der Studie CA209-274 können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab mit beobachtendem Abwarten bei Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs ist zur Information in Anhang C dargestellt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang D dargestellt. Der pU legt keine Kaplan-Meier-Kurven für die weiteren spezifischen UEs vor.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CA209-274					
Mortalität					
Gesamtüberleben ^b			k. A. ^c		
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate ^{d, e}	140	– 56 (40,0)	142	– 85 (59,9)	RR: 0,67 [0,52; 0,85] ^f ; < 0,001 ^g
Fernrezidiv	140	– 41 (29,3)	142	– 54 (38,0)	–
Lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts	140	– 7 (5,0)	142	– 20 (14,1)	–
Lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, invasiv	140	– 1 (0,7)	142	– 3 (2,1)	–
Lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, nicht invasiv	140	– 2 (1,4)	142	– 2 (1,4)	–
Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv)	140	– 5 (3,6)	140	– 6 (4,2)	–
DFS ^d	140	n. e. [22,10; n. b.] 56 (40,0)	142	8,41 [5,59; 20,04] 85 (59,9)	0,53 [0,38; 0,75]; < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten ^h				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^h				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten ^h				

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^{i,j}	139	0,49 [0,33; 0,49] 137 (98,6)	139	0,59 [0,49; 0,85] 133 (95,7)	–
SUEs ^{i,j}	139	n. e. [13,80; n. b.] 51 (36,7)	139	n. e. [8,77; n. b.] 56 (40,3)	0,84 [0,58; 1,23]; 0,380
schwere UEs ^{i,j,k}	139	9,49 [6,11; 13,80] 74 (53,2)	139	n. e. [8,41; n. b.] 59 (42,4)	1,28 [0,91; 1,81]; 0,154
Abbruch wegen UEs ^{i,j}	139	n. e. 28 (20,1)	139	n. e. 14 (10,1)	1,94 [1,02; 3,70]; 0,039
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt) ^{i,l}	139	1,68 [0,95; 2,33] 108 (77,7)	139	4,53 [2,73; 8,05] 80 (57,6)	–
immunvermittelte SUEs ^{i,l}	139	n. e. 17 (12,2)	139	n. e. 6 (4,3)	2,64 [1,04; 6,72]; 0,034
immunvermittelte schwere UEs ^{i,k,l}	139	n. e. 27 (19,4)	139	n. e. 9 (6,5)	2,89 [1,36; 6,14]; 0,004
spezifische UEs ⁱ					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	139	5,36 [2,79; 10,48] 76 (54,7)	139	n. e. 45 (32,4)	1,89 [1,30; 2,74]; 0,001
Asthenie (PT, UEs)	139	n. e. 18 (12,9)	139	n. e. 5 (3,6)	3,70 [1,37; 9,97]; 0,006
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	139	n. e. 14 (10,1)	139	n. e. 27 (19,4)	0,48 [0,25; 0,92]; 0,024
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	139	n. e. 9 (6,5)	139	n. e. 1 (0,7)	8,38 [1,06; 66,20]; 0,016
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^k)	139	n. e. 8 (5,8)	139	n. e. 17 (12,2)	0,44 [0,19; 1,01]; 0,047
Lipase erhöht (PT, schwere UEs ^k)	139	n. e. 11 (7,9)	139	n. e. 1 (0,7)	10,50 [1,35; 81,42]; 0,005

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunktkategorie					
Endpunkt					
<p>a. HR und KI aus stratifiziertem Cox-Model mit Behandlung als alleiniger Kovariate, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie</p> <p>b. Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor (siehe Abschnitt 2.4.1.2 und 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung).</p> <p>c. In den Auswertungen zu Nebenwirkungen im Studienbericht werden zum Datenschnitt August 2020 für den Nivolumab-Arm 30 (21,6 %) und für den Placeboarm 47 (33,8 %) Todesfälle genannt. Es ist jedoch unklar, ob in diese Auswertung alle in der Studie aufgetretenen Todesfälle eingegangen sind (siehe Abschnitt 2.4.2.1).</p> <p>d. Datenschnitt Februar 2021</p> <p>e. Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt (jeweils nur mit den qualifizierenden Ereignissen, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen; Berechnung von Effektschätzern deshalb nicht sinnvoll)</p> <p>f. Cochran-Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie</p> <p>g. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [21]])</p> <p>h. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>i. Datenschnitt August 2020</p> <p>j. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen]“ gemäß Liste des pU).</p> <p>k. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>l. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Mortalität

Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1.2 und 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

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

Morbidität

Rezidive

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Rezidive der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und zusätzlich auch die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung herangezogen. Für den Endpunkt DFS wird die vom pU vorgelegte Operationalisierung ohne Zensierung der Patientinnen und Patienten, welche eine Folgetherapie begannen, herangezogen.

Ergebnis

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

Symptomatik

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

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

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

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

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

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

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

Für den Endpunkt Rezidivrate liegen im Dossier des pU keine Subgruppenanalysen vor. Diese wurden daher im Rahmen der Nutzenbewertung selbst berechnet.

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

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

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

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

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und Nebenwirkungen

Für die Endpunkte Rezidive und Abbruch wegen UEs geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Rezidive

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

Abbruch wegen UEs

Es liegen für die relevante Teilpopulation der Studie CA209-274 Angaben zu den Schweregraden der UEs vor, aufgrund derer ein Abbruch der Therapie erfolgte (inklusive Progressionsereignisse). Hier zeigt sich, dass bei über 50 % der UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, ein Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 vorlag. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

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

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	k. A. ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive		
Rezidivrate	40,0 % vs. 59,9 % RR: 0,67 [0,52; 0,85]; < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Krankheitsfreies Überleben	n. e. vs. 8,41 Monate HR: 0,53 [0,38; 0,75]; < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,58; 1,23]; 0,380	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	9,49 vs. n. e. Monate HR: 1,28 [0,91; 1,81]; 0,154	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,94 [1,02; 3,70]; HR: 0,52 [0,27; 0,98] ^e 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß gering

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

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 2,64 [1,04; 6,72]; HR: 0,38 [0,15; 0,96] ^c 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
immunvermittelte schwere UE	n. e. vs. n. e. HR: 2,89 [1,36; 6,14]; HR: 0,35 [0,16; 0,74] ^c 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	5,36 vs. n. e. Monate HR: 1,89 [1,30; 2,74]; HR: 0,53 [0,36; 0,77] ^c 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Asthenie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,70 [1,37; 9,97]; HR: 0,27 [0,10; 0,73] ^c 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,48 [0,25; 0,92]; 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 8,38 [1,06; 66,20]; HR: 0,12 [0,02; 0,94] ^c 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,44 [0,19; 1,01]; 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden ^f , Ausmaß: gering ^g
Lipase erhöht (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 10,50 [1,35; 81,42]; HR: 0,10 [0,01; 0,74] ^c 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

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

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor (zur Begründung siehe Abschnitte 2.4.1.2 und 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung).</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>g. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

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

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs): jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ^a	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ immunvermittelte schwere UEs, Lipase erhöht (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Asthenie (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Für den aktuellen 2. Datenschnitt vom Februar 2021 liegen ausschließlich Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive vor. Für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) liegen keine verwertbaren Daten vor.	
a. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

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

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigt sich zudem für 2 spezifische UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von geringem Ausmaß. Für den Endpunkt Erkrankungen des

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

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

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie CA209-274 für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 19: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Urothelkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab [14]. Demnach ist Nivolumab als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung des MIUC mit PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko als Patientinnen und Patienten im Stadium \geq III gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen mit folgenden Patientengruppen:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung (Fragestellung 1) und
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung (Fragestellung 2).

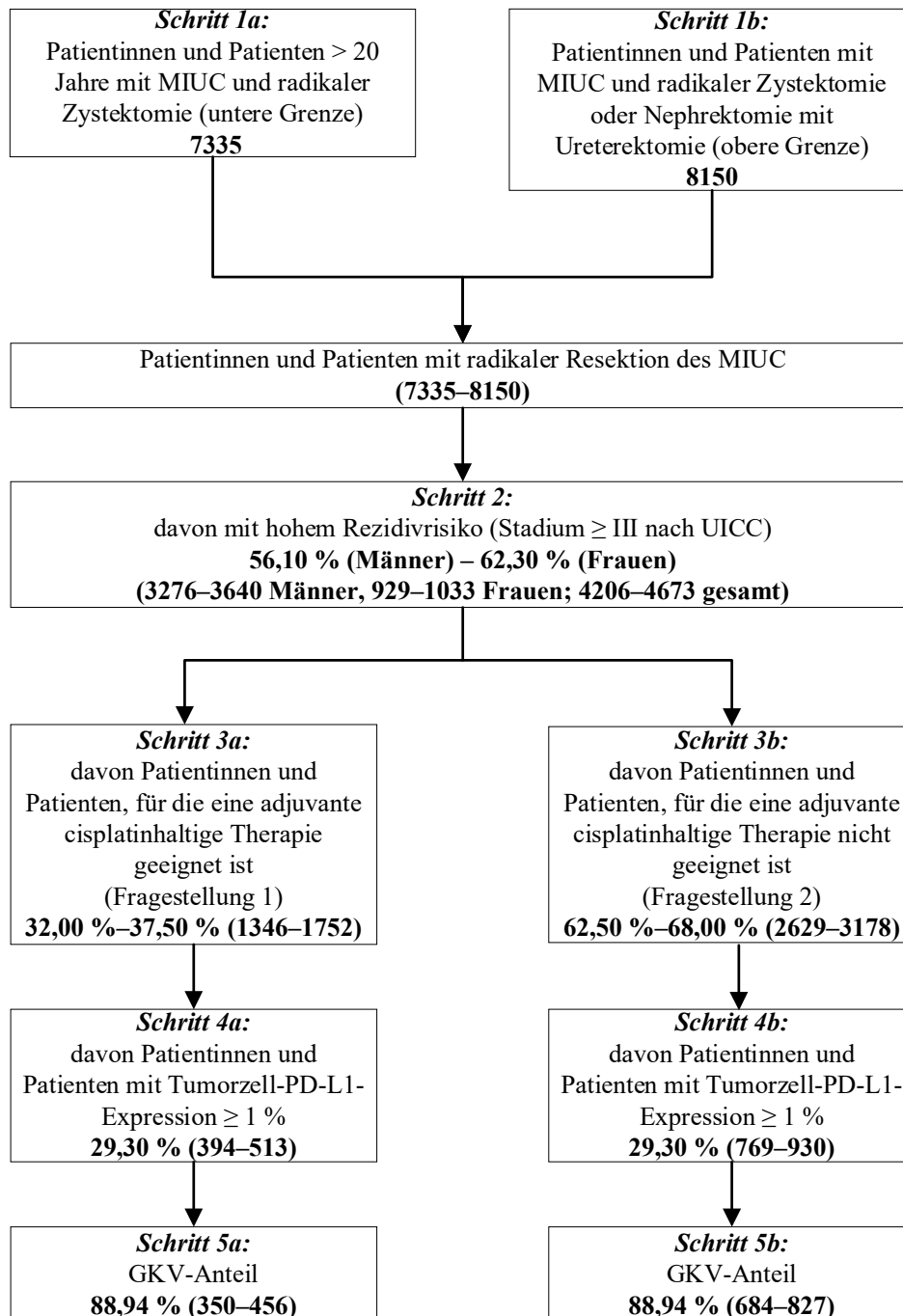
Darüber hinaus wird seitens des G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientengruppe der Fragestellung 2, solche Patientinnen und Patienten umfasst, welche generell nicht für eine Chemotherapie mit Cisplatin in Frage kommen (z. B. wegen schlechtem Allgemeinzustand oder schlechter Nierenfunktion) oder aber bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben und aus diesem Grund nicht für eine erneute Cisplatin-Therapie in Frage kommen. Somit liegt laut dem G-BA eine heterogene Patientenpopulation vor.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit MIUC, da abgesehen von einer cisplatinhaltigen Chemotherapie keine zugelassenen Therapieoptionen für die adjuvante Behandlung bestehen. Für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, bestehen nach Angaben des pU keine Behandlungsmöglichkeiten, sodass Nivolumab für diese Patientengruppe die derzeit einzige wirksame und gut verträgliche Therapieoption für eine adjuvante Therapie darstellt.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend detailliert beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MIUC: muskelinvasives Urothelkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; UICC: Union for International Cancer Control

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

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

Schritt 1a: Patientinnen und Patienten > 20 Jahre mit MIUC und radikaler Zystektomie

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

Er bestimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, welche eine radikale Zystektomie erhalten haben auf Basis der Angaben der Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) für das Jahr 2020. Hierbei handelt es sich um eine jährliche Vollerhebung, die alle Krankenhäuser umfasst, die nach dem Vergütungssystem der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRGs) abrechnen und dem Anwendungsbereich des § 1 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) unterliegen. Zur Berechnung der Patientenzahl zieht er die vom Statistischen Bundesamt berichteten geschlechtsspezifischen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten > 20 Jahre heran, bei denen die Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codierungen 5-576.2, 5-576.3, 5-576.6 (radikale Zystektomie ohne Urethrektomie) sowie 5-576.4, 5-576.5 und 5-576.7 (radikale Zystektomie mit Urethrektomie) vorlag [22]. Auf dieser Basis berechnet er für die untere Grenze geschlechterübergreifend eine Anzahl von 7335 Patientinnen und Patienten > 20 Jahre, bei denen im Jahr 2020 eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde.

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

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

Im Umkehrschluss nimmt der pU einen Anteilswert von 10 % für Patientinnen und Patienten mit MIUC an, welche eine Nephrektomie mit Ureterektomie erhalten. Hieraus berechnet er eine Anzahl von 815 Patientinnen und Patienten. Diesen Wert addiert er zu Schritt 1a) und weist als obere Grenze eine Anzahl von 8150 Patientinnen und Patienten mit MIUC aus, welche eine radikale Zystektomie oder eine Nephrektomie mit Ureterektomie erhalten haben.

Der pU gibt als Spanne aus den Ergebnissen der Schritte 1a) und 1b) eine Anzahl von 7335 bis 8150 Patientinnen und Patienten an, die eine vollständige Resektion des MIUC im Sinne einer radikalen Zystektomie oder eine Nephrektomie und Ureterektomie erhalten haben.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko (Stadium \geq III nach UICC)

Der pU zieht den Bericht „Krebs in Deutschland für 2017 / 2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI) heran [23]. Aus diesem entnimmt er für das Harnblasenkarzinom (ICD-10-Code C67) die geschlechtsspezifischen Angaben zur Verteilung der Krankheitsstadien nach UICC bei Erstdiagnose.

Da laut pU Patientinnen und Patienten im Stadium I in der Regel keine radikale Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie erhalten, berücksichtigt er diesen Anteil nicht und berechnet für die Stadien \geq II eine neue Verteilung der Anteilswerte, so dass sich diese ausschließlich auf die Stadien II, III und IV beziehen. Dadurch ergibt sich für Patienten der Stadien \geq III ein Anteilswert von 56,1 % und für Patientinnen der Stadien \geq III ein Anteilswert von 62,3 %.

Durch Übertragung der Anteilswerte auf Schritt 1 berechnet der pU eine geschlechterübergreifende Spanne von 4206 bis 4673 Patientinnen und Patienten (3276 bis 3640 Männer; 929 bis 1033 Frauen) mit hohem Rezidivrisiko.

Schritt 3a und 3b: Aufteilung der Patientinnen und Patienten Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie geeignet bzw. nicht geeignet ist

Der pU unterteilt die Patientinnen und Patienten aus dem vorherigen Schritt in Patientinnen und Patienten, für die

- eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie geeignet ist (Fragestellung 1) oder
- eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2).

Dabei operationalisiert er den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist bzw. nicht geeignet ist, über den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante Therapie erhalten bzw. nicht erhalten.

Zur Ermittlung der Anteilswerte je Gruppe wird nach Angaben des pU auf eine systematische Literaturrecherche [24] verwiesen, welche für ein vorheriges Verfahren zu Nivolumab im ähnlichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2017 [25] zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom und platinhaltiger Chemotherapie für den Suchzeitraum 2006 bis 2017 durchgeführt wurde. Diese ergänzt er nun um den Suchzeitraum der Jahre 2017 bis 2021 [26]. Da laut pU mittels der aktualisierten Literaturrecherche jedoch keine weitere Publikation identifiziert werden konnte, zieht er die Ergebnisse aus der initialen Recherche aus dem Jahr 2017 [24] heran. Hierbei entnimmt er auf Basis der monozentrischen Beobachtungsstudie von Soave et al. (2015)

[27], welche 517 stationäre Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase und radikaler Zystektomie in den Jahren 1996 und 2010 in Deutschland untersucht, dass 32 % bis 37,5 % der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Stadien pT3/pT4 eine adjuvante Therapie erhalten haben (Fragestellung 1). Von allen Patientinnen und Patienten, für die eine Stadieneinteilung vorlag und die eine adjuvante Therapie erhalten haben (n = 91), wurden 95 % mit einer platinbasierten Therapie behandelt.

Zur Bestätigung der Obergrenze liefert der pU mit Vetterlein et al. (2016) [28] außerdem eine weitere Beobachtungsstudie, in die 224 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase und mit dem Tumorstadium T3 oder T4 und/oder mit positivem Beckenlymphknotenbefall (pN+) aus Deutschland, Österreich und Italien eingeschlossen waren und 37,5 % eine adjuvante Chemotherapie nach einer radikalen Zystektomie erhalten haben. Von allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden mehr als 90 % mit einer cisplatinhaltigen Therapie behandelt.

Im Umkehrschluss ermittelt er Anteilswerte von 62,5 % bis 68 % zur Bestimmung der Anzahl an Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2.

Übertragen auf den vorherigen Schritt ergeben sich laut pU somit 1346 bis 1752 Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie geeignet ist (Fragestellung 1) und 2629 bis 3178 Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2).

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

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % beruft sich der pU auf die 3 Studien KEYNOTE 045, KEYNOTE 052 und IMvigor 210 aus den Dossiers vorheriger Nutzenbewertungsverfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten [29-31] und veranschlagt einen mittleren Anteilswert von 29,3 %. Diesen multipliziert er jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt 3a) und 3b) und ermittelt dadurch

- 394 bis 513 Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie geeignet ist (Fragestellung 1) und
- 769 bis 930 Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2).

Schritt 5a und 5b: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU setzt für die Patientinnen und Patienten > 20 Jahre in der GKV für das Jahr 2020 einen Anteil in Höhe von 88,94 % [32,33] an. Diesen überträgt er jeweils auf das Ergebnis aus den Schritten 4a) und 4b). Insgesamt berechnet der pU für die GKV-Zielpopulation somit

- 350 bis 456 erwachsene Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie geeignet ist (Fragestellung 1) und

- 684 bis 827 erwachsene Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aus folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet:

Zu den Schritten 1a und 1b: Patientinnen und Patienten > 20 Jahre mit MIUC und radikaler Zystektomie bzw. Patientinnen und Patienten mit MIUC und radikaler Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie

Beim Vorgehen des pU wird implizit davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, welche mit einer radikalen Zystektomie behandelt werden, gleichzusetzen ist mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MIUC in der Harnblase, welche eine radikale Resektion erhalten. Dies stellt eine Maximalschätzung dar, da eine radikale Zystektomie nicht ausschließlich bei der Behandlung von MIUC zur Anwendung kommt.

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

Die Operationalisierung des pU der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko über ein UICC-Stadium \geq III ist mit Unsicherheit behaftet. Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits eine neoadjuvante Therapie erhielten, haben laut Angaben des pU ebenfalls ein hohes Rezidivrisiko, sofern der Tumor nach der Behandlung noch als \geq ypT2 (UICC-Stadium II) oder ypN+ klassifiziert wird. Dies entspricht auch der Operationalisierung der Hochrisikopatientinnen bzw. -patienten in der Zulassungsstudie CA209-274 [14]. Da Patientinnen und Patienten mit ypT2 und ypN0 durch das Vorgehen des pU nicht erfasst werden, kann dieser Aspekt – wie der pU selbst anmerkt – zu einer Unterschätzung führen.

Darüber hinaus kann gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“ [15] eine palliative Zystektomie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem (pT4b) und / oder metastasiertem (M1) Stadium durchgeführt werden. Nimmt man für die Anteilsverteilung an, dass eine radikale Zystektomie vorwiegend bei Patientinnen und Patienten der Stadien II und III durchgeführt wird, ergibt sich ein etwas niedrigerer Anteil für Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko an allen Patientinnen und Patienten mit MIUC und radikaler Resektion. Zudem ist zu beachten, dass die herangezogene Quelle mit den Angaben zur Stadienverteilung [23] gleichzeitig einen hohen Anteil an Fällen mit unbekanntem Stadium (56 %) ausweist. Beim Vorgehen des pUs wird implizit davon ausgegangen, dass sich die Verteilung der Fälle mit unbekanntem UICC-Stadium genauso verhält wie die Verteilung der Fälle mit bekanntem Stadium. Der hohe Anteil an Fällen mit unbekanntem Stadium führt zu Unsicherheit.

Zu Schritt 3a und 3b: Aufteilung der Patientinnen und Patienten Patientinnen und Patienten, für die eine bzw. keine adjuvante cisplatinhaltige Therapie geeignet ist

In früheren Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten [34,35] wurde eine Spanne von rund 30 % bis 50 % für Patientinnen und Patienten angenommen, für die eine cisplatinhaltige Therapie ungeeignet ist. Diese Spanne des Anteilswertes basiert auf einer amerikanischen Registerstudie, in die Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase nach einer Operation in den Jahren 1990 bis 2005 eingeschlossen wurden [36]. Diese Anteilsspanne ist mit Unsicherheit versehen, da in der Studie als einziges Kriterium für eine Nichteignung einer cisplatinhaltigen Therapie die Nierenfunktion betrachtet wurde und u. a. unberücksichtigt blieb, dass eine Nichteignung auch aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands oder einer bereits erfolgten neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin vorliegen kann [15].

Abweichend hierzu wird im aktuellen Verfahren eine höhere Spanne von 62,5 % bis 68 % angesetzt. Dieser Wert ist aus folgenden Gründen ebenfalls mit Unsicherheit versehen. Zum einen werden in die Studien [27,28] lediglich Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinomen eingeschlossen. Weiterhin ist die Aktualität der Studien aufgrund des Beobachtungszeitraums teilweise nur eingeschränkt auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar. Darüber hinaus wurden in der Studie von Vetterlein et al. (2016) [28] Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, aus der Grundgesamtheit ausgeschlossen.

Weitere Unsicherheit ergibt sich durch die Operationalisierung des pU der Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist bzw. nicht geeignet ist über den Anteil derjenigen, die eine adjuvante Therapie erhalten bzw. nicht erhalten. In den herangezogenen Studien erfolgt nicht bei allen Patientinnen und Patienten im Rahmen der adjuvanten Therapie eine Behandlung mit Cisplatin. Allerdings erhielten die meisten Patientinnen und Patienten eine platinhaltige Therapie.

Darüber hinaus werden durch das Vorgehen des pU bei der Aufteilung der Zielpopulation in die einzelnen Fragestellungen Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie grundsätzlich geeignet ist, die diese aber ablehnen, vollständig der Fragestellung 2 zugeordnet.

Zu den Schritten 4a und 4b: Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Der Anteilswert von 29,3 % zur Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % ist nur eingeschränkt auf den vorherigen Schritt übertragbar, da sich dieser Wert auf die Zulassungsstudien KEYNOTE 045, KEYNOTE 052 sowie IMvigor 210 [37-40] bezieht und in diesen u. a. Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Urothelkarzinom eingeschlossen wurden. Daher ist die Anwendung dieses Anteilswertes mit Unsicherheit behaftet.

Darüber hinaus beziehen sich die Zulassungsstudien auf Daten zu Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression der Tumor-infiltrierenden Immunzellen $\geq 5\%$ sowie auf Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positive Tumore mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 , sodass die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einer positiven Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufgrund unterschiedlicher Scoringsysteme zur PD-L1-Klassifikation und unterschiedlicher Antikörper fraglich ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Basierend auf einer linearen Regression auf Grundlage von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zum Harnblasenkarzinom (C67) für die Jahre 2004 bis 2018 [41] geht der pU von einer Abnahme um 0,01 % der 5-Jahres-Prävalenz vom Jahr 2022 bis zum Jahr 2027 aus.

Zudem geht der pU basierend auf den altersstandardisierten Inzidenzraten des ZfKD der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 bis C68) für die Jahre 2004 bis 2018 von einem Rückgang der inzidenten Fälle mit Urothelkarzinom aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung (Fragestellung 1)
 - Cisplatin + Gemcitabin oder
 - Cisplatin + Methotrexat
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung (Fragestellung 2)
 - beobachtendes Abwarten

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem hohen Rezidivrisiko, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, beobachtendes Abwarten festgelegt. Für die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2 gibt der

pU an, dass deren Quantifizierung dem Charakter des beobachtenden Abwartens entsprechend nicht möglich und die Kosten patientenindividuell unterschiedlich seien. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zum beobachtenden Abwarten in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für Nivolumab entsprechen der Fachinformation [14]. In der adjuvanten Therapie beträgt die maximale Behandlungsdauer für Nivolumab 12 Monate.

Für Cisplatin + Gemcitabin weichen die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für beide Wirkstoffe von der Fachinformation [42] wie folgt ab: für beide Wirkstoffe geht der pU von einer Zykluslänge von 21 Tagen aus. Für Gemcitabin setzt der pU 2 Behandlungstage und für Cisplatin 1 Behandlungstag je Zyklus an. Der pU begründet dies damit, dass dieses Vorgehen der klinischen Praxis entspreche. Gemäß Fachinformation wird für Cisplatin + Gemcitabin beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Harnblasenkarzinom eine Zykluslänge von 28 Tagen empfohlen, in denen Gemcitabin an 3 Behandlungstagen und Cisplatin an 1 Behandlungstag je Zyklus gegeben wird.

Für Cisplatin + Methotrexat zieht der pU zur Bestimmung der Behandlungsdauer und des Behandlungsschemas von Cisplatin und Methotrexat eine klinische Studie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom [43] heran, da sich in den jeweiligen Fachinformationen keine konkreten Angaben für diese Kombinationstherapie finden. Auf dieser Basis veranschlagt der pU für Cisplatin in Kombination mit Methotrexat eine Zykluslänge von 28 Tagen, in denen Methotrexat an 3 Behandlungstagen und Cisplatin an 1 Behandlungstag verabreicht wird. Es ist darauf hinzuweisen, dass in der herangezogenen Studie zusätzlich zu Cisplatin und Methotrexat, Vinblastin und Doxorubicin verabreicht wurden (MVAC-Schema).

Da in den Fachinformationen [42,44,45] für die zweckmäßigen Vergleichstherapien keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch je Behandlungstag entsprechen für Nivolumab und Cisplatin + Gemcitabin den Fachinformationen [14,42].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nivolumab – richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße für Erwachsene gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [46] zugrunde, aus denen er eine durchschnittliche KOF von 1,90 m² für Frauen und Männer berechnet.

Für Cisplatin + Methotrexat setzt der pU für Cisplatin eine Dosierung von 70 mg/m² KOF und für Methotrexat eine Dosierung von 30 mg/m² KOF an und verweist dabei erneut auf die im vorigen Absatz erwähnte Studie [43].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2022 wieder.

Für das vom pU veranschlagte Präparat für Methotrexat fallen bei Berücksichtigung des Herstellerrabattes auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Kosten an als vom pU angegeben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Methotrexat – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Für Nivolumab und Cisplatin (in der Kombinationstherapie mit Methotrexat) sind die Angaben plausibel. Für Cisplatin + Gemcitabin ergeben sich im Vergleich zu den Angaben des pU aufgrund des abweichenden Behandlungsschemas (siehe Abschnitt 3.2.1) niedrigere Kosten für Cisplatin und höhere Kosten für Gemcitabin. In Summe weichen die Kosten gemäß Hilfstaxe für Cisplatin + Gemcitabin jedoch nur geringfügig von den Angaben des pU ab.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung, für die forcierte Diurese sowie für die tonschwellenaudiometrische Untersuchung. Darüber hinaus beziffert der pU zusätzliche Kosten für eine antiemetische Begleitmedikation. Zu diesem Zweck verweist der pU auf die Fachinformation eines Präparats für Cisplatin [47] sowie auf die deutsche S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten [48]. Anhand dieser Quellen und unter Verweis auf das Vorgehen in einem vorherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nivolumab [49] wählt der pU das seinen Angaben nach günstigste antiemetische Schema bestehend aus Aprepitant, Granisetron und Dexamethason. Für Aprepitant und Granisetron ergeben sich bei Veranschlagung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags geringfügig höhere Kosten. Für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin fallen bei einem abweichenden Behandlungsschema (siehe Abschnitt 3.2.1) niedrigere Kosten für die Begleitmedikation an.

Für alle Therapieregime können (zusätzliche) Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter oder für die Infusionstherapie, die der pU nicht veranschlagt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 22 Abschnitt 4.4. Sie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für die Herstellung parenteraler

Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Cisplatin + Gemcitabin und für Cisplatin + Methotrexat.

Für Nivolumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 76 848,72 € bis 77 771,72 € pro Patientin bzw. Patient. Die von ihm ausgewiesenen Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für Cisplatin + Gemcitabin ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 14 080,02 € bis 14 347,10 €. Für das Behandlungsschema gemäß Fachinformation (siehe Abschnitt 3.2.1) sind die Arzneimittelkosten unterschätzt und die Kosten gemäß Hilfstaxe in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für Cisplatin + Methotrexat ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 7428,68 € bis 7629,15 €. Die von ihm ausgewiesenen Arzneimittelkosten stellen aufgrund des vernachlässigten Herstellerrabattes auf Festbetragsbasis für Methotrexat eine Überschätzung dar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Der pU gibt an, dass die Kosten für beobachtendes Abwarten patientenindividuell unterschiedlich sind. Sie sind daher nicht bezifferbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

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

Zudem nimmt der pU an, dass Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet fast ausschließlich im Rahmen der ambulanten Behandlung eingesetzt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab	Erwachsene mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, davon		Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind aus folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet:
	Erwachsene, für die eine cisplatinhaltige Therapie geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung (Fragestellung 1)	350–456	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ein hoher Anteilswert an Fällen mit unbekanntem Stadium bei Erstdiagnose, ▪ unsichere Operationalisierungskriterien der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko,
	Erwachsene, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung (Fragestellung 2)	684–827	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist und ▪ die unsichere Übertragbarkeit des auf Zulassungsstudien basierenden Anteilswertes von Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MIUC: muskelinvasives Urothelkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Nivolumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion	75 925,72	0	923,00–1846,00	76 848,72–77 771,72	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cisplatin + Gemcitabin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine cisplatinhaltige Therapie geeignet sind, zur adjuvanten Behandlung (Fragestellung 1)	8274,92	1576,90–1843,98	4228,20	14 080,02–14 347,10	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind in der Größenordnung plausibel.
Cisplatin + Methotrexat		5200,91	1174,77–1375,24	1053,00	7428,68–7629,15	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Beobachtendes Abwarten	erwachsene Patientinnen und Patienten mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind, zur adjuvanten Behandlung (Fragestellung 2)	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MIUC: muskelinvasives Urothelkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

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

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

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

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

Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
4. Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Erratum to Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
5. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma [online]. [Zugriff: 25.05.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003626-40.
6. Bristol-Myers Squibb. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Compared to Placebo, in Patients With Bladder or Upper Urinary Tract Cancer, Following Surgery to Remove the Cancer (CheckMate 274) [online]. 2022 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632409>.
7. Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Multi-Center Study of Adjuvant Nivolumab Versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma [online]. [Zugriff: 23.05.2022]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=006-16>.
8. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab Versus Placebo in Subjects With High Risk Invasive Urothelial Carcinoma (CheckMate 274: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 274) [online]. 2017 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00010356>.
9. Ono Pharmaceutical. A phase III randomized, double-blind, multi-center study of adjuvant nivolumab versus placebo in subjects with high risk invasive urothelial carcinoma(ONO-4538-33/CA209274) [online]. 2020 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163163>.

10. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(22): 2102-2114. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034442>.
11. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma (Correction). *N Engl J Med* 2021; 385(9): 864. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMx210012>.
12. Witjes JA, Galsky MD, Gschwend JE et al. Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial. *Eur Urol Oncol* 2022; Epub ahead of print. <https://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2022.02.003>.
13. European Medicines Agency. Assessment report. OPDIVO; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0100 [online]. 2022 [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>.
14. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL [online]. 2020 [Zugriff: 31.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038OL1_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Blasenkarzinom (Urothelkarzinom) [online]. 2019 [Zugriff: 24.06.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@pdf-latest?filename=blasenkarzinom-urothelkarzinom.pdf>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/dokumentation-und-wuerdigung-der-anhoerung-zum-entwurf-der-allgemeinen-methoden-60.pdf>.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-40_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
21. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
22. Bundesamt für Statistik. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (Diagnosis Related Groups, DRG-Statistik) 2020. 2021.
23. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
24. Bristol-Myers Squibb. Systematische Literatursuche zum Anteil von Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie bei Urothelkarzinom. 2017.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 11.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-29_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
26. Bristol-Myers Squibb. Systematische Literatursuche zum Anteil von Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie bei Urothelkarzinom – Update. 2021.
27. Soave A, Dahlem R, Hansen J et al. Gender-specific outcomes of bladder cancer patients: a stage-specific analysis in a contemporary, homogenous radical cystectomy cohort. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(3): 368-377. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.003>.
28. Vetterlein MW, Seisen T, May M et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy After Radical Cystectomy for Locally Advanced and/or Pelvic Lymph Node-Positive Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Propensity Score-Weighted Competing Risks Analysis. *Eur Urol Focus* 2018; 4(2): 252-259. <https://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2016.07.001>.
29. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen [online]. 2018 [Zugriff: 24.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2833/2018-12-19_Modul%203A_Atezolizumab.pdf.

30. MSD Sharp & Dohme. Modul 3 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren [online]. 2018 [Zugriff: 17.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2849/2018-12-20_Modul3A_Pembrolizumab.pdf.
31. MSD Sharp & Dohme. Modul 3 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren [online]. 2021 [Zugriff: 17.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4569/2021_04_01_Modul3A_Pembrolizumab.pdf.
32. Bundesamt für Statistik. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit [online]. 2021 [Zugriff: 13.03.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Home/_inhalt.html.
33. Bundesministerium für Gesundheit. KM 6-Statistik [online]. 2021 [Zugriff: 16.02.2021]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 11.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-46_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-34_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
36. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006; 107(3): 506-513. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.22031>.
37. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389(10064): 67-76. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32455-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32455-2).
38. Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) in participants with advanced urothelial cancer (MK-3475-052/KEYNOTE-52) [online]. 2022 [Zugriff: 26.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335424>.
39. Merck Sharp & Dohme. A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer [online]. [Zugriff: 26.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20.

40. Merck Sharp & Dohme. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045) [online]. 2021 [Zugriff: 26.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436>.
41. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
42. AqVida. Gemcitabin AqVida 38 mg/ml [online]. 2018 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
43. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005; 23(21): 4602-4608. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.07.757>.
44. Accord Healthcare. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
45. Accord Healthcare. Methotrexat Accord 25 mg/ml [online]. 2020 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
46. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
47. Hikma Farmacêutica. Cisplatin-Lösung Ribosepharm [online]. 2018 [Zugriff: 22.03.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
48. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [online]. 2020 [Zugriff: 17.06.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf.
49. Bristol-Myers Squibb. Modul 3N - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen [online]. 2021 [Zugriff: 28.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4916/2021_06_29_Modul3N_Nivolumab.pdf.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
(nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538) AND AREA[ConditionSearch] (urothelial OR transitional cell carcinoma OR bladder)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

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

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2)

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

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

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

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt August 2020)		
Gesamtrate UEs^c	137 (98,6)	133 (95,7)
Gastrointestinal Disorders	82 (59,0)	81 (58,3)
Diarrhoea	42 (30,2)	34 (24,5)
Nausea	27 (19,4)	21 (15,1)
Constipation	20 (14,4)	25 (18,0)
Abdominal Pain	12 (8,6)	16 (11,5)
Vomiting	11 (7,9)	16 (11,5)
General Disorders And Administration Site Conditions	76 (54,7)	64 (46,0)
Fatigue	37 (26,6)	32 (23,0)
Asthenia	18 (12,9)	5 (3,6)
Oedema Peripheral	14 (10,1)	8 (5,8)
Influenza like Illness	10 (7,2)	5 (3,6)
Pyrexia	10 (7,2)	16 (11,5)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	76 (54,7)	45 (32,4)
Pruritus	37 (26,6)	19 (13,7)
Rash	24 (17,3)	15 (10,8)
Dry Skin	13 (9,4)	8 (5,8)
Infections and Infestations	66 (47,5)	71 (51,1)
Urinary Tract Infection	33 (23,7)	32 (23,0)
Nasopharyngitis	12 (8,6)	11 (7,9)
Upper Respiratory Tract Infection	10 (7,2)	10 (7,2)
Investigations	66 (47,5)	52 (37,4)
Blood Creatinine Increased	19 (13,7)	20 (14,4)
Lipase Increased	18 (12,9)	10 (7,2)
Amylase Increased	12 (8,6)	12 (8,6)
Alanine Aminotransferase Increased	11 (7,9)	8 (5,8)
Aspartate Aminotransferase Increased	8 (5,8)	10 (7,2)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	58 (41,7)	55 (39,6)
Back Pain	20 (14,4)	17 (12,2)
Arthralgia	12 (8,6)	20 (14,4)
Metabolism and Nutrition Disorders	52 (37,4)	48 (34,5)
Decreased Appetite	16 (11,5)	14 (10,1)
Hyperglycaemia	9 (6,5)	13 (9,4)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	45 (32,4)	35 (25,2)
Cough	17 (12,2)	13 (9,4)
Dyspnoea	13 (9,4)	9 (6,5)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
Nervous System Disorders	41 (29,5)	44 (31,7)
Dizziness	14 (10,1)	15 (10,8)
Headache	13 (9,4)	13 (9,4)
Endocrine Disorders	29 (20,9)	5 (3,6)
Hypothyroidism	19 (13,7)	2 (1,4)
Hyperthyroidism	14 (10,1)	3 (2,2)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	28 (20,1)	20 (14,4)
Blood And Lymphatic System Disorders	24 (17,3)	26 (18,7)
Anaemia	18 (12,9)	21 (15,1)
Renal And Urinary Disorders	23 (16,5)	25 (18,0)
Vascular Disorders	19 (13,7)	16 (11,5)
Psychiatric Disorders	15 (10,8)	15 (10,8)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	13 (9,4)	23 (16,5)
Malignant Neoplasm Progression	4 (2,9)	16 (11,5)
Reproductive System And Breast Disorders	13 (9,4)	9 (6,5)
Eye Disorders	10 (7,2)	8 (5,8)
Cardiac Disorders	8 (5,8)	18 (12,9)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 23,0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
c. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt August 2020)		
Gesamtrate SUEs^c	56 (40,3)	62 (44,6)
Infections and Infestations	14 (10,1)	27 (19,4)
Urinary Tract Infection	8 (5,8)	14 (10,1)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	9 (6,5)	20 (14,4)
Malignant Neoplasm Progression	4 (2,9)	16 (11,5)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	9 (6,5)	1 (0,7)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	7 (5,0)	5 (3,6)
Gastrointestinal Disorders	6 (4,3)	12 (8,6)
Renal and Urinary Disorders	5 (3,6)	8 (5,8)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt August 2020)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	76 (54,7)	65 (46,8)
Investigations	20 (14,4)	8 (5,8)
Lipase Increased	11 (7,9)	1 (0,7)
Infections and Infestations	17 (12,2)	28 (20,1)
Urinary Tract Infection	11 (7,9)	15 (10,8)
Metabolism and Nutrition Disorders	10 (7,2)	7 (5,0)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	10 (7,2)	3 (2,2)
Renal and Urinary Disorders	9 (6,5)	9 (6,5)
Gastrointestinal Disorders	8 (5,8)	17 (12,2)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	7 (5,0)	19 (13,7)
Malignant Neoplasm Progression	3 (2,2)	15 (10,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt August 2020)		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	30 (21,6)	17 (12,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (4,3)	1 (0,7)
Pneumonitis	4 (2,9)	1 (0,7)
Immune-mediated pneumonitis	1 (0,7)	0 (0)
Interstitial lung disease	1 (0,7)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	4 (2,9)	4 (2,9)
Colitis	1 (0,7)	2 (1,4)
Diarrhoea	1 (0,7)	0 (0)
Intestinal obstruction	1 (0,7)	0 (0)
Nausea	1 (0,7)	0 (0)
Pancreatitis	1 (0,7)	1 (0,7)
Abdominal pain	0 (0)	1 (0,7)
Necrotising oesophagitis	0 (0)	1 (0,7)
Investigations	3 (2,2)	2 (1,4)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1,4)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,7)	0 (0)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0,7)	0 (0)
Blood creatinine increased	1 (0,7)	1 (0,7)
Amylase increased	0 (0)	1 (0,7)
Blood urea increased	0 (0)	1 (0,7)
Lipase increased	0 (0)	1 (0,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (2,2)	0 (0)
Immune-mediated myositis	1 (0,7)	0 (0)
Myositis	1 (0,7)	0 (0)
Sacroiliitis	1 (0,7)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2,2)	4 (2,9)
Colon cancer	1 (0,7)	0 (0)
Malignant neoplasm progression	1 (0,7)	2 (1,4)
Recurrent cancer	1 (0,7)	0 (0)
Metastases to central nervous system	0 (0)	1 (0,7)
Rectal cancer	0 (0)	1 (0,7)
Nervous system disorders	3 (2,2)	1 (0,7)
Balance disorder	1 (0,7)	0 (0)
Demyelination	1 (0,7)	0 (0)
Headache	1 (0,7)	0 (0)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
Myasthenia gravis	1 (0,7)	0 (0)
Neurotoxicity	1 (0,7)	0 (0)
Ischaemic cerebral infarction	0 (0)	1 (0,7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (2,2)	0 (0)
Pemphigoid	1 (0,7)	0 (0)
Rash	1 (0,7)	0 (0)
Urticaria	1 (0,7)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	2 (1,4)	1 (0,7)
Fatigue	1 (0,7)	1 (0,7)
Granuloma	1 (0,7)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	2 (1,4)	0 (0)
Hepatic failure	1 (0,7)	0 (0)
Liver injury	1 (0,7)	0 (0)
Infections and infestations	2 (1,4)	1 (0,7)
Skin infection	1 (0,7)	0 (0)
Urinary tract infection	1 (0,7)	0 (0)
Septic shock	0 (0)	1 (0,7)
Renal and urinary disorders	2 (1,4)	2 (1,4)
Acute kidney injury	1 (0,7)	1 (0,7)
Immune-mediated nephritis	1 (0,7)	0 (0)
Chronic kidney disease	0 (0)	1 (0,7)
Cardiac disorders	1 (0,7)	1 (0,7)
Immune-mediated myocarditis	1 (0,7)	0 (0)
Atrioventricular block complete	0 (0)	1 (0,7)
Eye disorders	1 (0,7)	0 (0)
Uveitis	1 (0,7)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0,7)	1 (0,7)
Diabetes mellitus	1 (0,7)	0 (0)
Hyperglycaemia	0 (0)	1 (0,7)

a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 b. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2)

Tabelle 27: Kategorien immunvermittelter UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie Kategorie ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt August 2020)		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	108 (77,7)	80 (57,6)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	29 (20,9)	10 (7,2)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	43 (30,9)	36 (25,9)
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	22 (15,8)	17 (12,2)
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	11 (7,9)	5 (3,6)
SUBJECTS WITH RENAL AES	25 (18,0)	21 (15,1)
SUBJECTS WITH SKIN AES	68 (48,9)	37 (26,6)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	7 (5,0)	2 (1,4)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]).</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 28: Kategorien immunvermittelter SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt August 2020)		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	17 (12,2)	6 (4,3)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	2 (1,4)	0 (0)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	1 (0,7)	3 (2,2)
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	2 (1,4)	0 (0)
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	7 (5,0)	0 (0)
SUBJECTS WITH RENAL AES	2 (1,4)	1 (0,7)
SUBJECTS WITH SKIN AES	1 (0,7)	1 (0,7)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	2 (1,4)	1 (0,7)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]).</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 29: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 139	Placebo N = 139
CA209-274 (Datenschnitt August 2020)		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	27 (19,4)	9 (6,5)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	2 (1,4)	0 (0)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	3 (2,2)	4 (2,9)
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	9 (6,5)	0 (0)
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	7 (5,0)	0 (0)
SUBJECTS WITH RENAL AES	3 (2,2)	3 (2,2)
SUBJECTS WITH SKIN AES	4 (2,9)	1 (0,7)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	1 (0,7)	1 (0,7)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]).</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang D Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2)

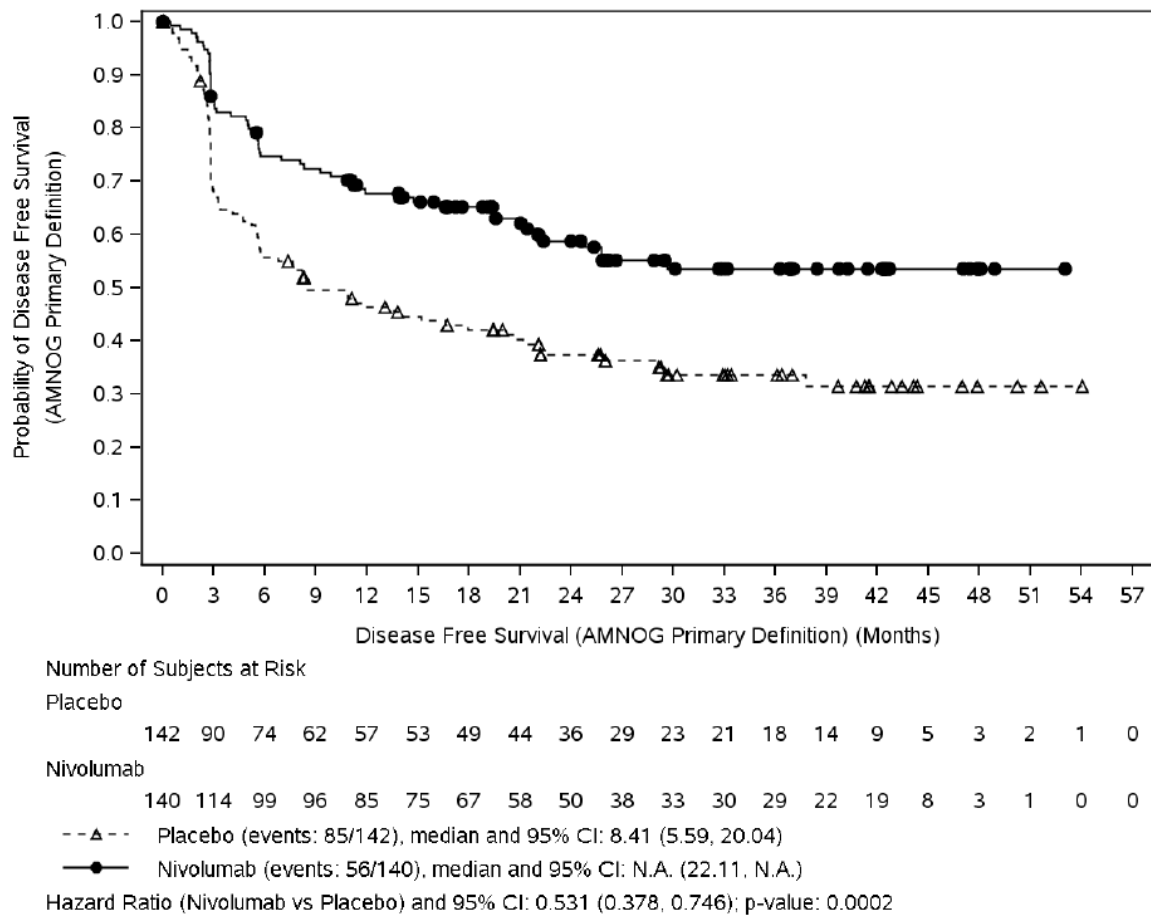
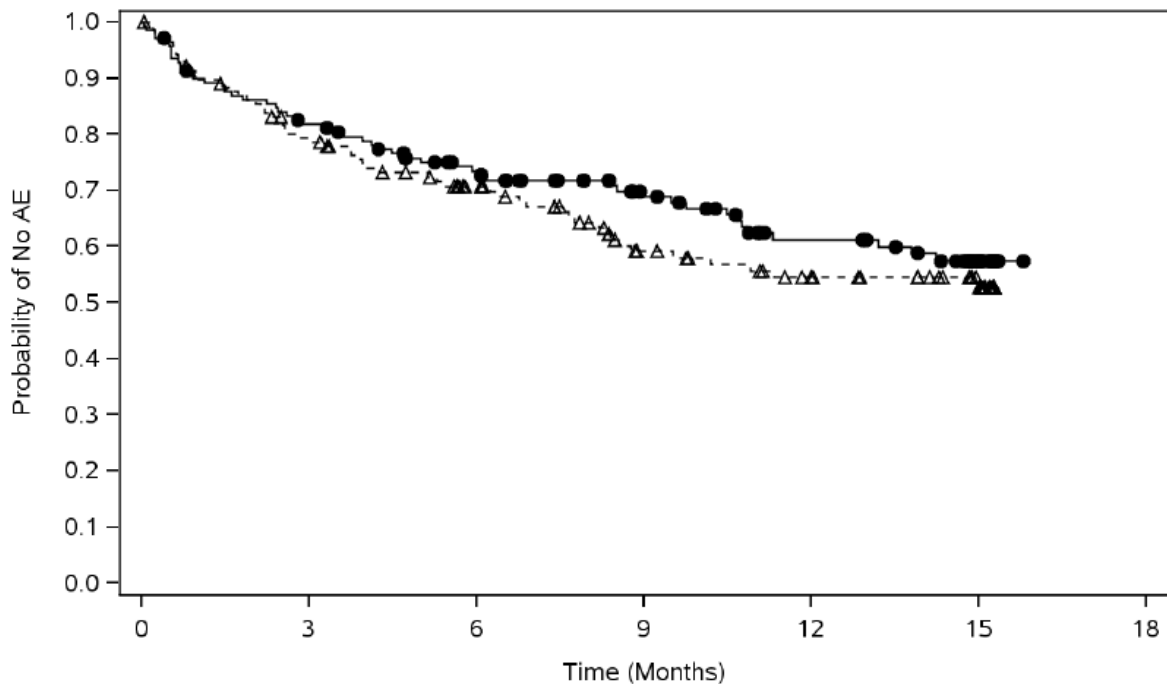


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum krankheitsfreien Überleben (DFS), Datenschnitt Februar 2021 (Studie CA209-274)



Number of Subjects at Risk

Placebo

139	105	82	54	42	30	0
-----	-----	----	----	----	----	---

Nivolumab

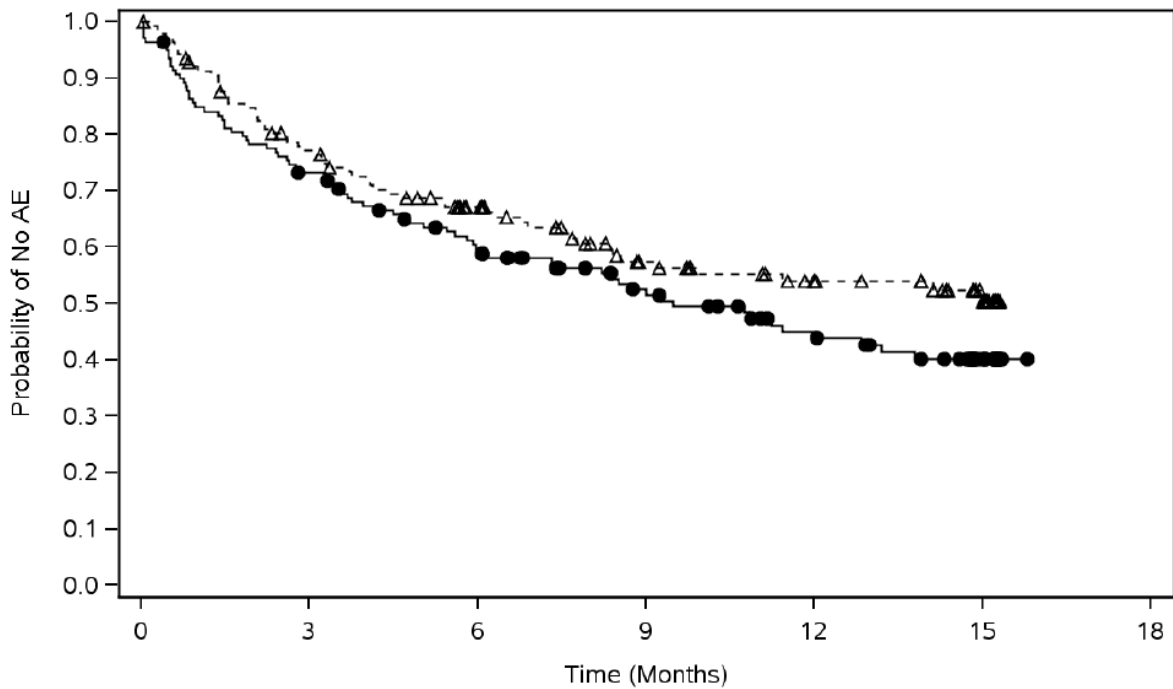
139	111	91	69	52	27	0
-----	-----	----	----	----	----	---

--△-- Placebo (events: 56/139), median and 95% CI: N.A. (8.77, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 51/139), median and 95% CI: N.A. (13.80, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.843 (0.576, 1.234)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Datenschnitt August 2020 (Studie CA209-274)



Number of Subjects at Risk

Placebo

139	102	78	52	40	27	0
-----	-----	----	----	----	----	---

Nivolumab

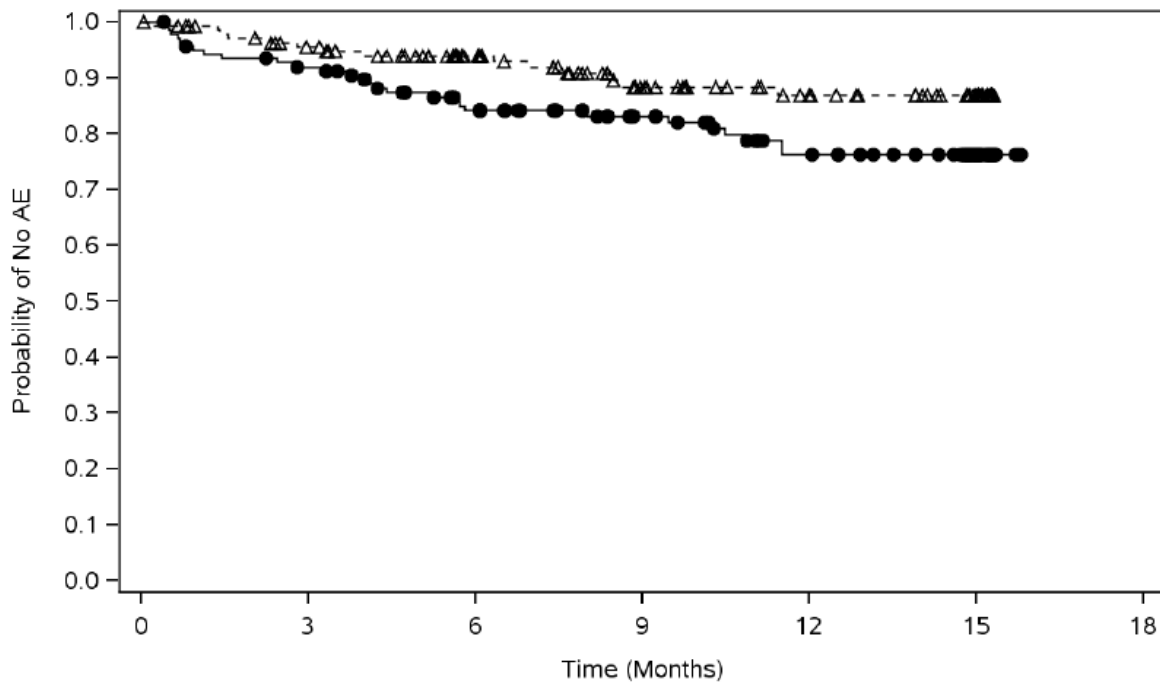
139	100	77	53	39	18	0
-----	-----	----	----	----	----	---

--△-- Placebo (events: 59/139), median and 95% CI: N.A. (8.41, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 74/139), median and 95% CI: 9.49 (6.11, 13.80)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 1.284 (0.911, 1.810)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, Datenschnitt August 2020 (Studie CA209-274)



Number of Subjects at Risk

Placebo

139	123	100	68	53	37	0
-----	-----	-----	----	----	----	---

Nivolumab

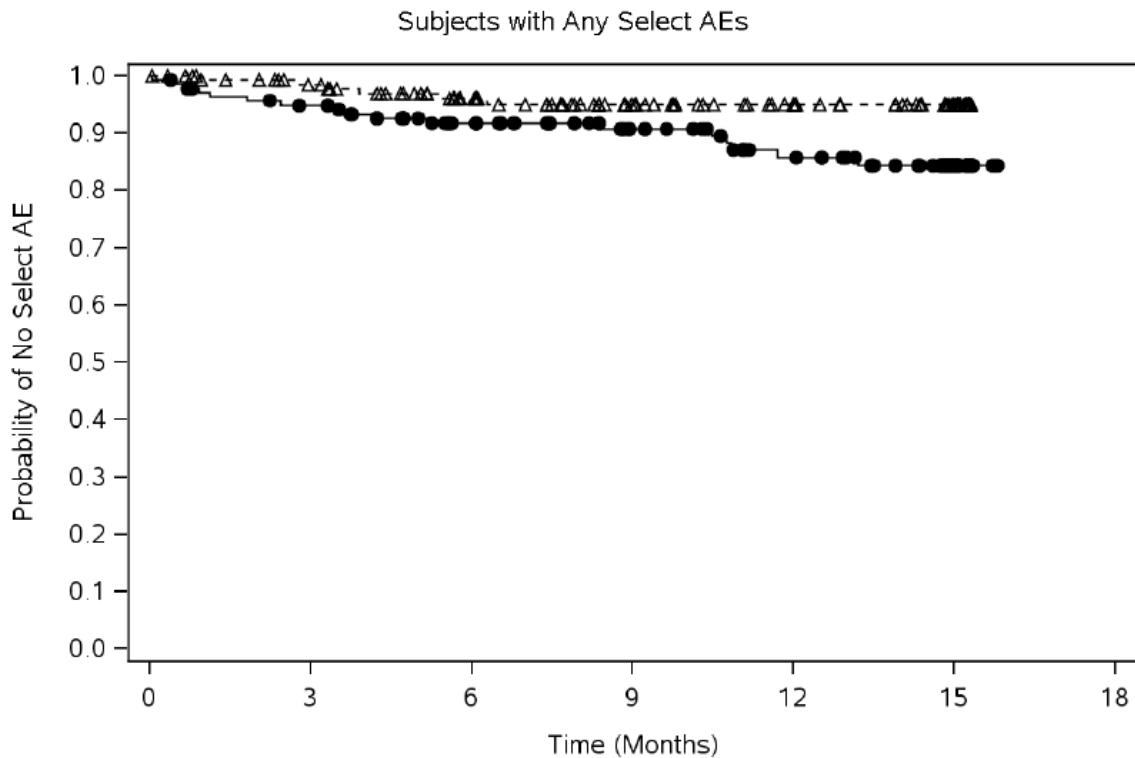
139	124	101	80	64	36	0
-----	-----	-----	----	----	----	---

--▲-- Placebo (events: 14/139), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

—●— Nivolumab (events: 28/139), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 1.944 (1.022, 3.697)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Datenschnitt August 2020 (Studie CA209-274)



Number of Subjects at Risk

Placebo

139	125	101	72	55	37	0
-----	-----	-----	----	----	----	---

Nivolumab

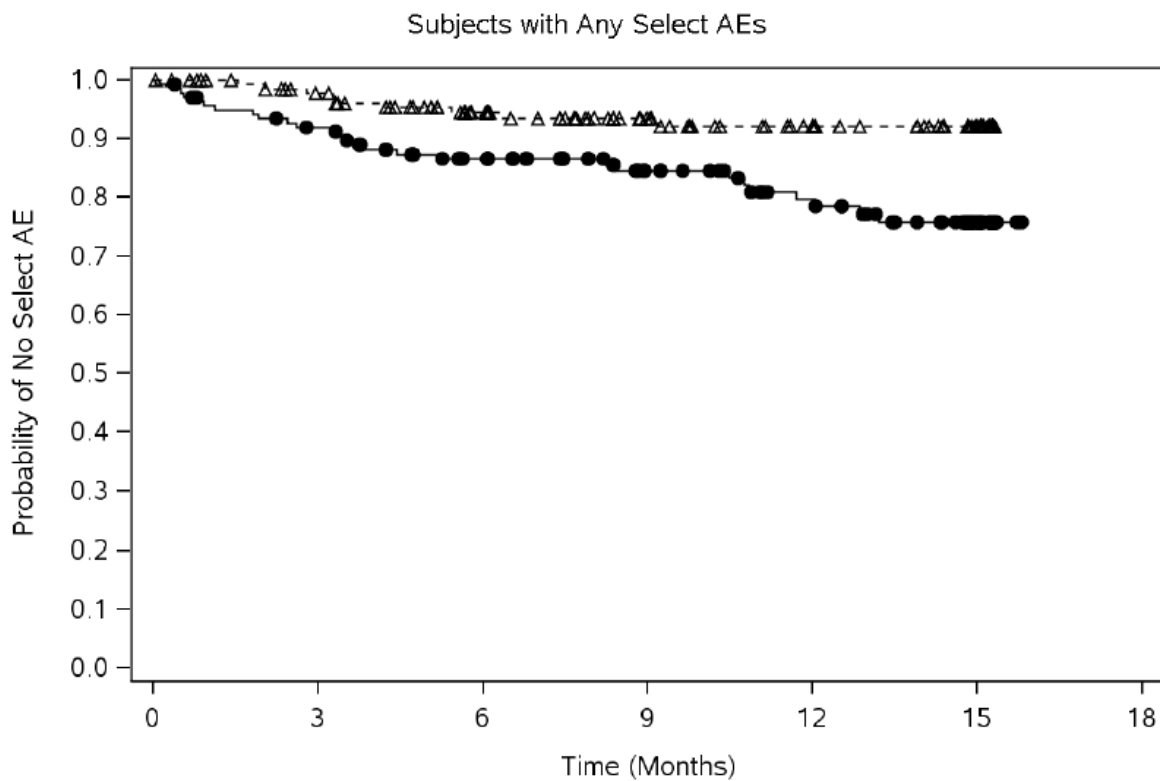
139	127	106	82	67	35	0
-----	-----	-----	----	----	----	---

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

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

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

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs, Datenschnitt August 2020 (Studie CA209-274)



Number of Subjects at Risk

Placebo

139 124 100 71 54 37 0

Nivolumab

139 123 103 78 63 31 0

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

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

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

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs, Datenschnitt August 2020 (Studie CA209-274)

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Trojan, Jörg	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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