



IQWiG-Berichte – Nr. 1421

**Nivolumab  
(Urothelkarzinom, adjuvant) –  
Addendum zum Auftrag A22-53  
(Dossierbewertung)**

**Addendum**

Auftrag: A22-97  
Version: 1.0  
Stand: 27.09.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant) – Addendum zum Auftrag A22-53

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

06.09.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-97

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Philip Kranz
- Teresa Labahn
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter**

Nivolumab, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT02632409

**Keywords**

Nivolumab, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT02632409

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Auswertungen zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) .....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Verzerrungspotenzial.....	3
2.1.2 Ergebnisse.....	3
2.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	6
2.1.4 Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Gesundheitszustand .....	6
2.1.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	6
2.1.5.1 Beurteilung des Zusatznutzes auf Endpunktebene .....	6
2.1.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	6
<b>2.2 Zusammenfassung.....</b>	<b>8</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>9</b>
<b>Anhang A Kaplan-Meier-Kurven .....</b>	<b>10</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten .....	4
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	7
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Fatigue (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020) .....	10
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020) .....	10
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Schmerz (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020) .....	11
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Dyspnoe (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020) .....	11
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020) .....	12
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020).....	12
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Obstipation (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020).....	13
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Diarrhö (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020).....	13
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D VAS (Datenschnitt August 2020) .....	14
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020) .....	14
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020).....	15
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020) .....	15
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020).....	16
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020).....	16
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020) .....	17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MIUC	muskelinvasives Urothelkarzinom
PD-L1	Tumorzell-Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
SGB	Sozialgesetzbuch
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.09.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-53 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für die Skalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) sowie für die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D aus der Studie CA209-274 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2 Bewertung

In der Nutzenbewertung A22-53 wurde für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist) die Studie CA209-274 zur 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 herangezogen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) lagen keine verwertbaren Daten für die patientenberichteten Endpunkte aus der Studie CA209-274 vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für die Skalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) sowie für die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D aus der Studie CA209-274 vorgelegt [3].

### 2.1 Auswertungen zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

#### Datenschnitte

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) liegen ausschließlich Auswertungen zum 1. Datenschnitt (August 2020) vor, Auswertungen zum 2. Datenschnitt (Februar 2021) hat der pU im Stellungnahmeverfahren nicht vorgelegt.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird nicht davon ausgegangen, dass zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt noch Daten in relevantem Umfang hinzukommen (zur Begründung siehe Dossierbewertung A22-53). Die Auswertungen zum 1. Datenschnitt werden daher zur Nutzenbewertung herangezogen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand können zum 2. Datenschnitt jedoch noch für alle Patientinnen und Patienten, die noch in der Studie sind und bisher kein Ereignis hatten, Daten hinzukommen, da dieser Endpunkt auch nach Therapieende weiter beobachtet wurde (für Details siehe Dossierbewertung A22-53). Dass keine Auswertungen zum 2. Datenschnitt vorgelegt wurden, ist für den Endpunkt Gesundheitszustand daher nicht sachgerecht. Die vorliegenden Auswertungen zum 1. Datenschnitt werden trotzdem zur Nutzenbewertung herangezogen. Dies ist darin begründet, dass nur ca. 6 Monate zwischen den Datenschnitten liegen. Es wird in der vorliegenden Datensituation nicht davon ausgegangen, dass die Ergebnisse durch eine 6 Monate längere Nachbeobachtungsdauer maßgeblich beeinflusst werden.

#### Operationalisierung

Im Dossier des pU lagen für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Responderanalysen für die Zeit bis zur sogenannten dauerhaften Verschlechterung vor, die als nicht geeignet eingeschätzt wurden (zur Begründung siehe Dossierbewertung A22-53). Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU

Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit adäquaten Responsekriterien (entsprechend 15 %-Schwelle) vorgelegt. Diese werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

### **2.1.1 Verzerrungspotenzial**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird als hoch eingeschätzt. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Für den Endpunkt Gesundheitszustand war die Beobachtungsdauer nicht an die Behandlungsdauer geknüpft, jedoch ist aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben weiterhin unklar, ob die Rücklaufquoten adäquat berechnet wurden (siehe auch Dossierbewertung A22-53). Darüber hinaus fehlt eine Zuordnung der Follow-up Erhebungen zu den zeitlich korrespondierenden Visiten, was die Einschätzung der Rücklaufquoten zusätzlich erschwert. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen wird aber sichtbar, dass die Rücklaufquoten nach Behandlungsende mit der Studienmedikation in beiden Armen abnehmen. Es ist daher möglich, dass auch beim Endpunkt Gesundheitszustand relevante Anteile an unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen.

Aufgrund der in der Dossierbewertung beschriebenen Unsicherheiten bei der Patientenpopulation sowie der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### **2.1.2 Ergebnisse**

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	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 (%)	
<b>CA209-274 (Datenschnitt August 2020)</b>					
<b>Morbidity</b>					
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>					
Fatigue	123	4,90 [2,04; 7,39] 77 (62,6)	128	3,78 [2,50; 5,19] 80 (62,5)	0,99 [0,72; 1,36]; 0,745
Übelkeit und Erbrechen	123	n. e. [15,41; n. b.] 44 (35,8)	128	n. e. 35 (27,3)	1,35 [0,86; 2,11]; 0,178
Schmerzen	123	9,69 [5,16; 13,01] 67 (54,5)	128	4,76 [3,25; 7,16] 81 (63,3)	0,75 [0,54; 1,04]; 0,079
Dyspnoe	123	15,93 [8,90; n. b.] 51 (41,5)	127	n. e. [12,94; n. b.] 43 (33,9)	1,20 [0,80; 1,80]; 0,400
Schlaflosigkeit	123	n. e. [8,87; n. b.] 48 (39,0)	128	11,04 [5,49; n. b.] 62 (48,4)	0,72 [0,49; 1,06]; 0,054
Appetitverlust	122	15,90 [9,23; n. b.] 51 (41,8)	128	n. e. [11,73; n. b.] 47 (36,7)	1,21 [0,81; 1,81]; 0,614
Verstopfung	122	n. e. [n. e.; n. b.] 37 (30,3)	127	n. e. 42 (33,1)	0,91 [0,58; 1,42]; 0,749
Diarrhö	122	n. e. [13,83; n. b.] 40 (32,8)	127	n. e. 41 (32,3)	0,94 [0,60; 1,45]; 0,739
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c</sup>	126	18,37 [11,14; n. b.] 59 (46,8)	129	9,00 [5,88; 17,77] 71 (55,0)	0,64 [0,45; 0,91]; 0,036
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>					
Globaler Gesundheitsstatus	123	9,95 [6,93; n. b.] 57 (46,3)	127	10,51 [5,59; n. b.] 64 (50,4)	0,95 [0,66; 1,36]; 0,529
Körperliche Funktion	123	16,43 [8,84; n. b.] 48 (39,0)	128	n. e. [9,20; n. b.] 54 (42,2)	0,84 [0,57; 1,24]; 0,387
Rollenfunktion	123	8,31 [4,63; 12,75] 68 (55,3)	128	5,55 [4,04; n. b.] 68 (53,1)	0,95 [0,67; 1,34]; 0,663
Emotionale Funktion	123	n. e. [15,24; n. b.] 45 (36,6)	127	13,14 [7,16; n. b.] 53 (41,7)	0,80 [0,53; 1,19]; 0,258
Kognitive Funktion	123	7,66 [4,67; 15,77] 64 (52,0)	127	8,61 [4,86; n. b.] 64 (50,4)	1,01 [0,71; 1,43]; 0,946
Soziale Funktion	122	14,06 [6,47; n. b.] 55 (45,1)	126	n. e. [7,56; n. b.] 52 (41,3)	1,06 [0,73; 1,56]; 0,621

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	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 (%)	
a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um $\geq 15$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

### **Morbidity**

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Für die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich in keiner der Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Der Effekt ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe dazu Abschnitt 2.1.4). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich in keiner der betrachteten Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen durch die Merkmale Alter ( $< 65$  /  $\geq 65$ ), Geschlecht (weiblich vs. männlich) sowie pathologischer Lymphknotenstatus (N+ vs. N0/x mit  $< 10$  entfernten Lymphknoten vs. N0 mit  $\geq 10$  entfernten Lymphknoten) entsprechend der in der Dossierbewertung A22-53 beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen vor.

### **2.1.4 Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Gesundheitszustand**

Der pU gibt in Modul 4 R an, dass eine Verschlechterung des Allgemeinzustands primär dann zu erwarten sei, wenn bei den Patienten ein Rezidiv bzw. Metastasen auftreten. Dies gehe in der Regel mit dem Wechsel in ein palliatives Therapiesetting einher und sei für die Prognose der Patientinnen und Patienten von großer Bedeutung. Dementsprechend werde die Verschlechterung des Allgemeinzustands gemäß EQ-5D VAS als schwerwiegendes Symptom eingestuft.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Rezidive und Metastasen stellen unbenommen schwerwiegende / schwere Ereignisse für die Patientinnen und Patienten dar. Diese schwerwiegenden / schweren Ereignisse wurden jedoch bereits in der Nutzenbewertung über die Endpunkte Rezidive und erkrankungsfreies Überleben abgebildet und in der Gesamtabwägung entsprechend berücksichtigt (siehe Dossierbewertung A22-53). Weitere Angaben zur Einschätzung des Schweregrads des Endpunkts Gesundheitszustand liegen nicht vor. Der Endpunkt Gesundheitszustand wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwerere Symptome zugeordnet.

### **2.1.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

#### **2.1.5.1 Beurteilung des Zusatznutzes auf Endpunktebene**

Da sich aus den nachgereichten Auswertungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen ergibt, wird auf eine tabellarische Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene verzichtet. Der Zusatznutzen ist jeweils nicht belegt.

#### **2.1.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen**

Tabelle 2 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Gesamte Beobachtungsdauer</b>	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
<b>Verkürzte Beobachtungsdauer</b>	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs): jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering <sup>a</sup>	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.	
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	

Im Vergleich zur Dossierbewertung A22-53 liegen für das vorliegende Addendum verwertbare Ergebnisse zu den Endpunkten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Für keinen dieser Endpunkte zeigten sich positive oder negative Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Gesamtschau ergibt sich daher wie in der Dossierbewertung A22-53 für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

## 2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab aus der Dossierbewertung A22-53 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-53 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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"> <li>▪ Cisplatin + Gemcitabin</li> </ul> oder <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin + Methotrexat</li> </ul>	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 <sup>c</sup>	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <sup>d</sup>

- 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  $\geq 2$  übertragen werden können.

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-53\\_nivolumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-53_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/830/#dossier>.
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1395 Nivolumab (Urothelkazinom, adjuvant). 2022: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/830/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].



## Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

### Symptomatik

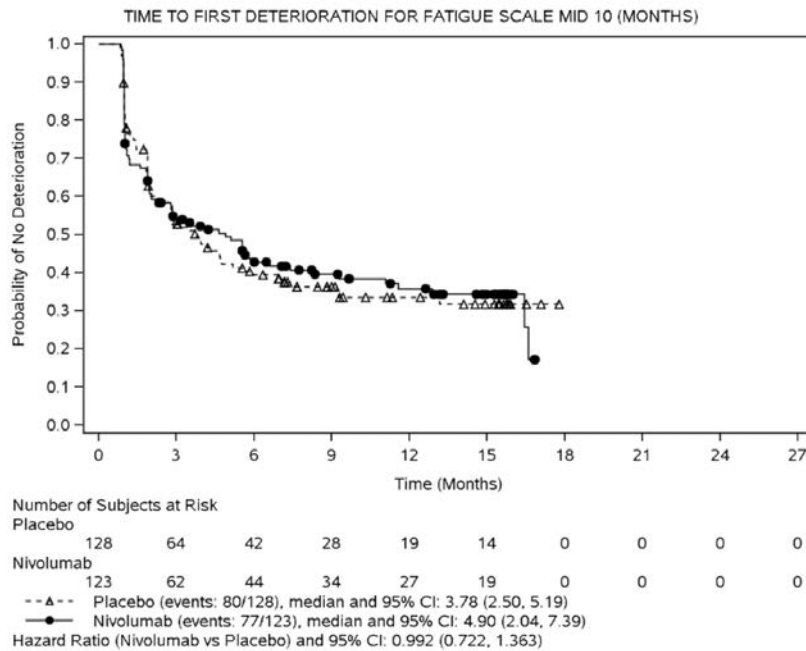


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Fatigue (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

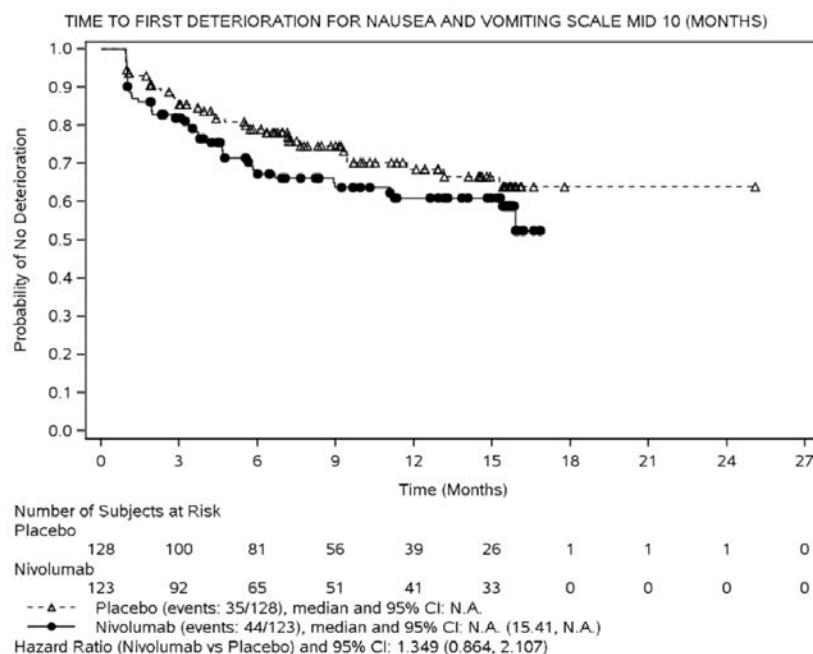


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

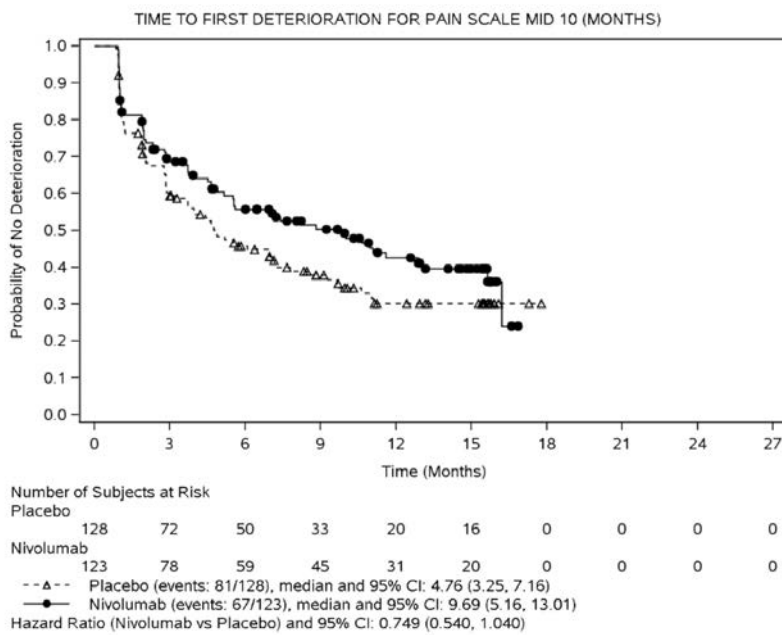


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Schmerz (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

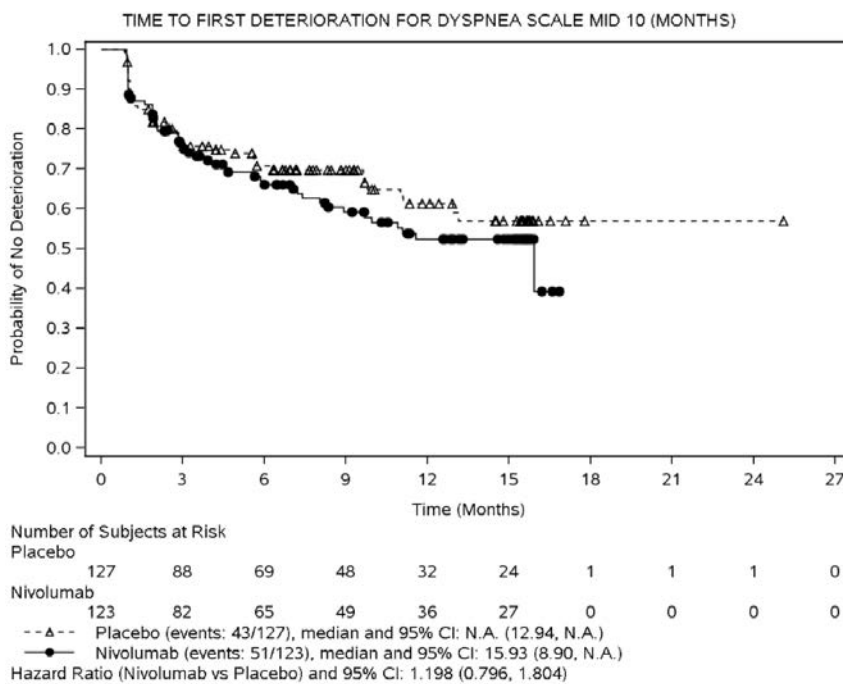


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Dyspnoe (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

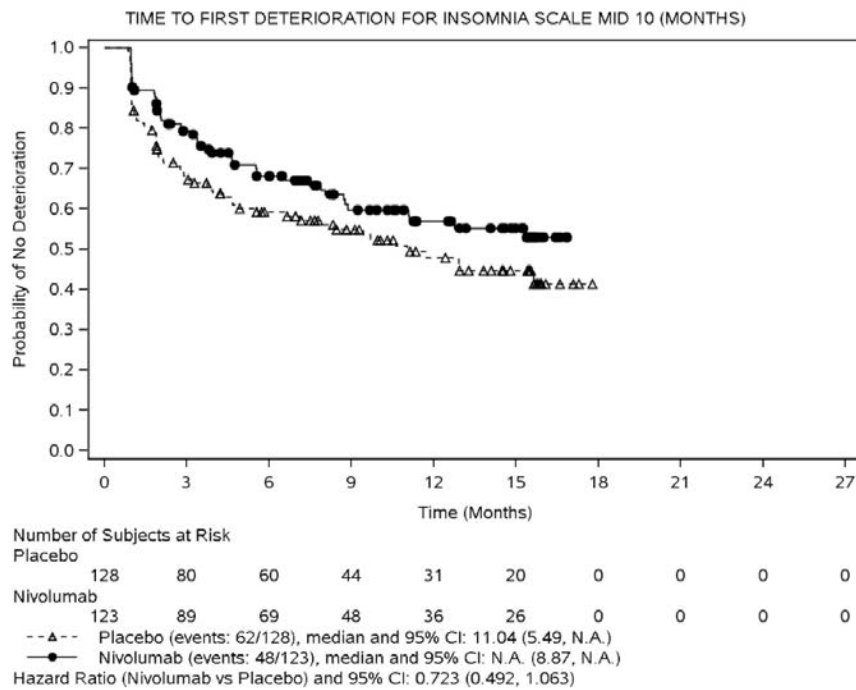


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

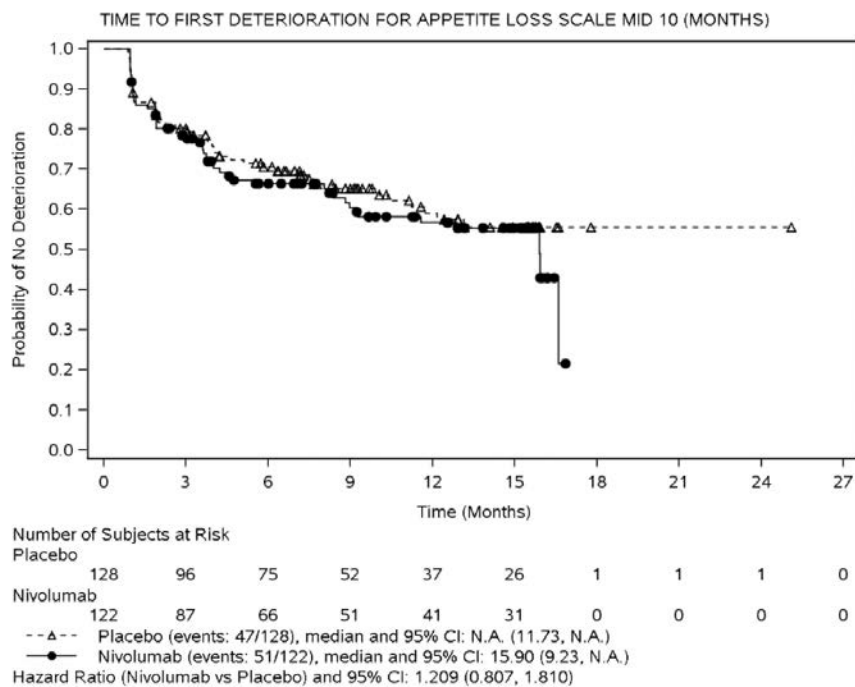


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

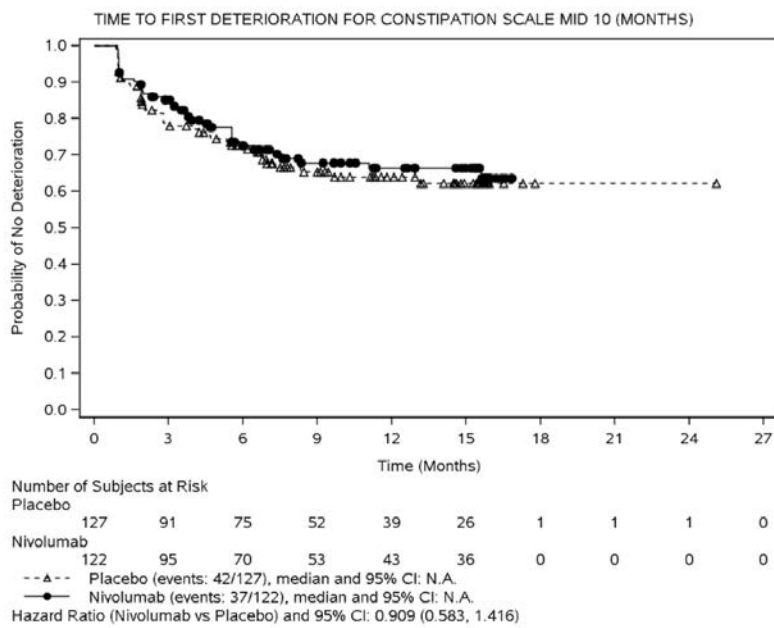


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Obstipation (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

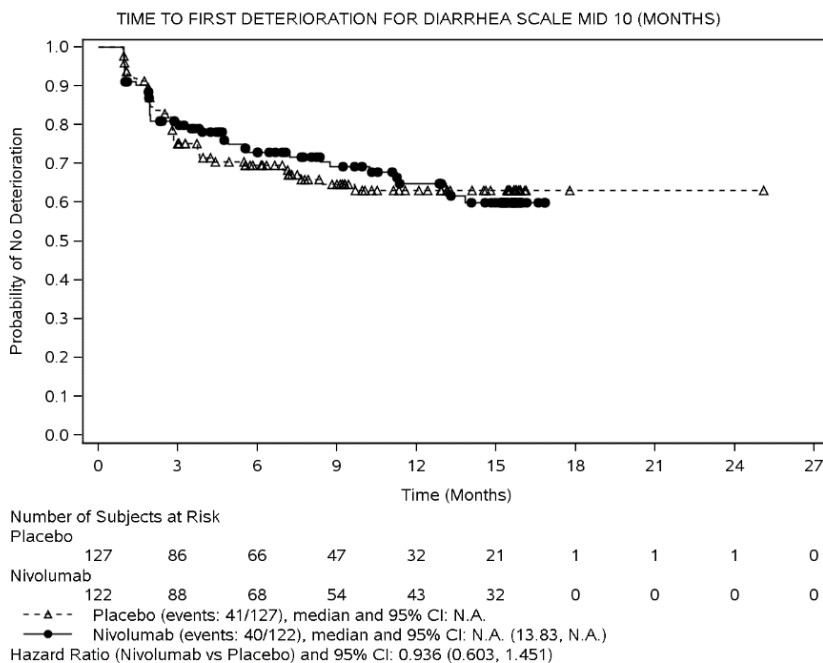


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Diarrhö (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

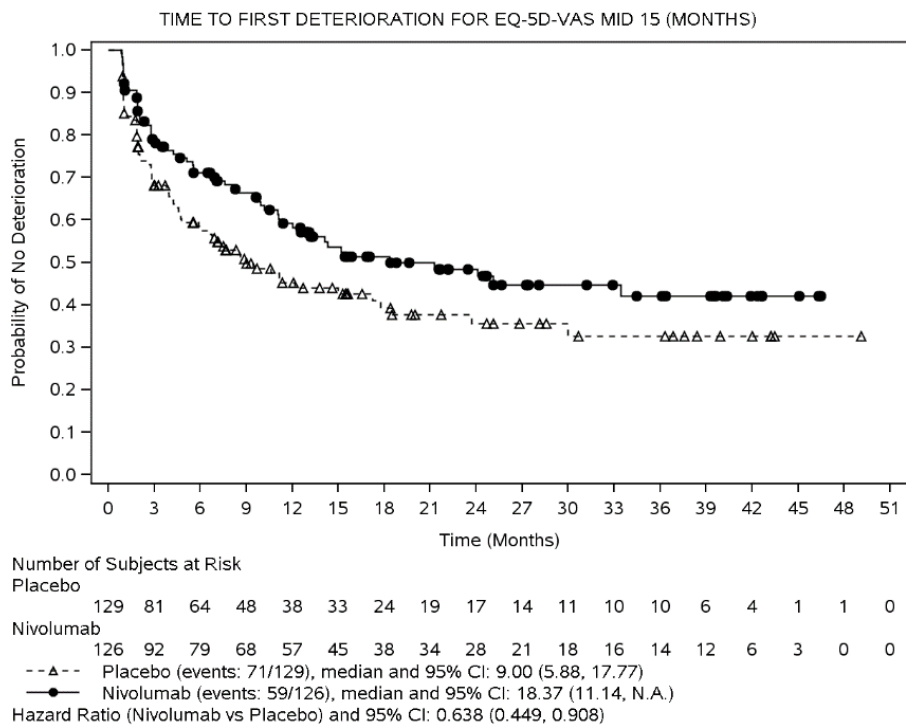


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D VAS (Datenschnitt August 2020)

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

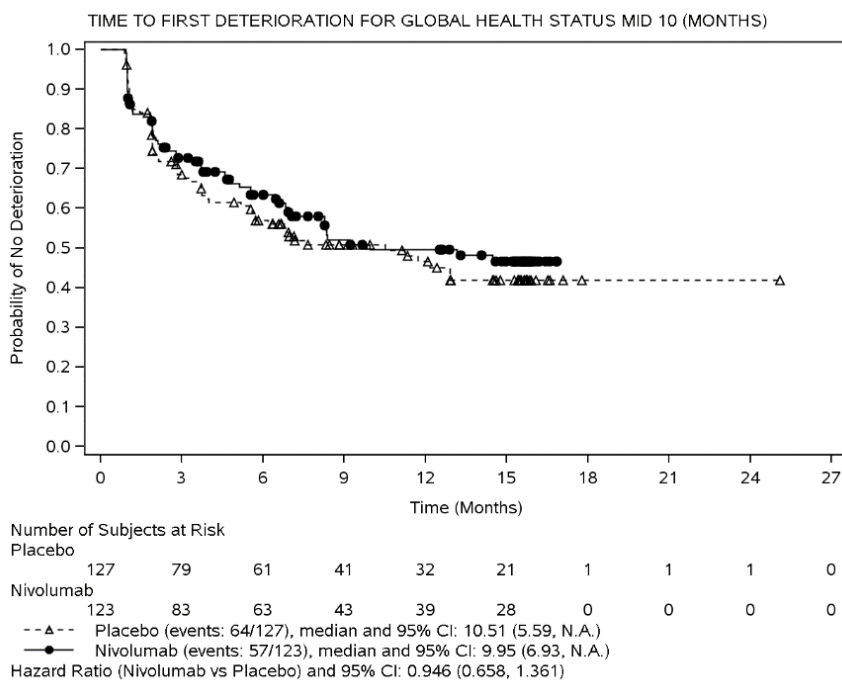


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

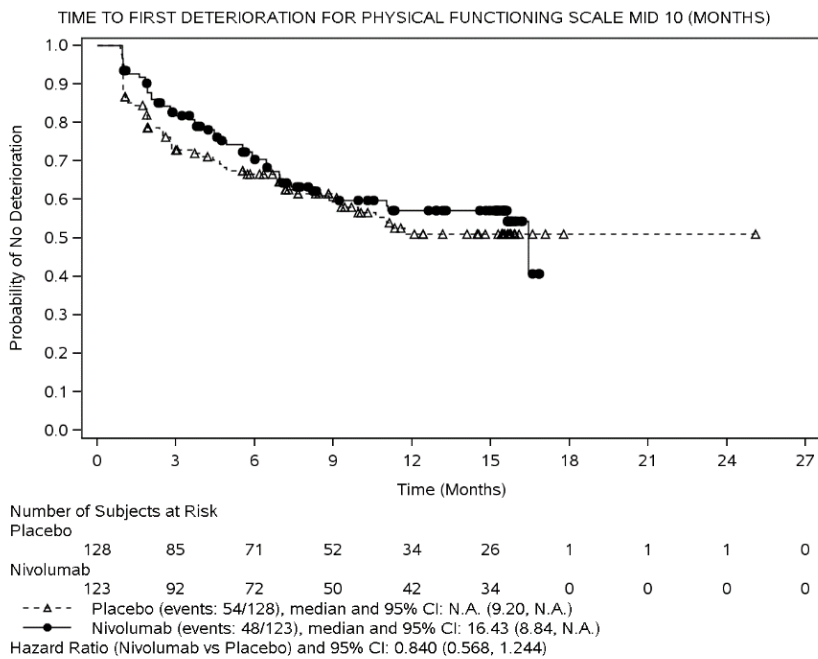


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

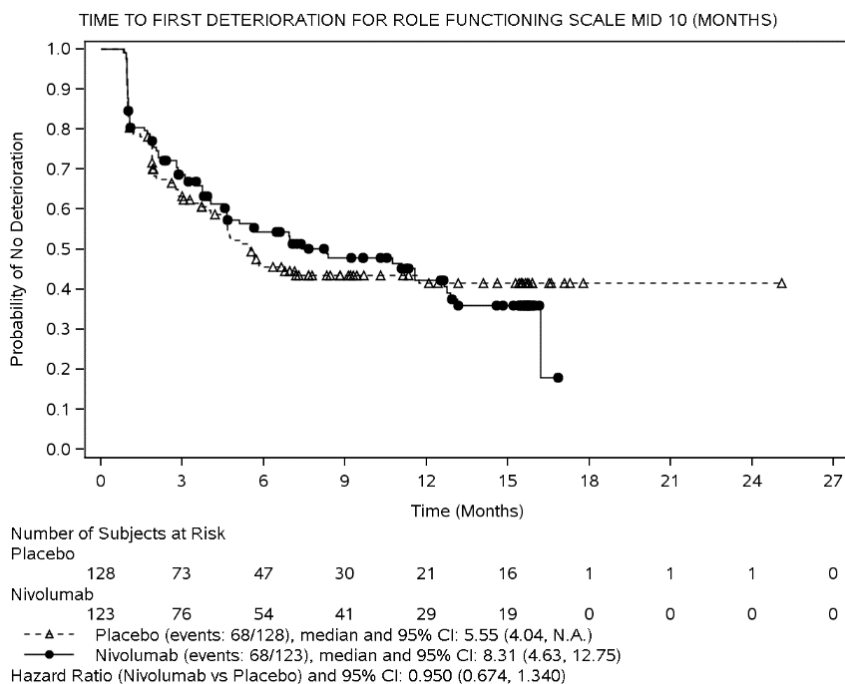


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

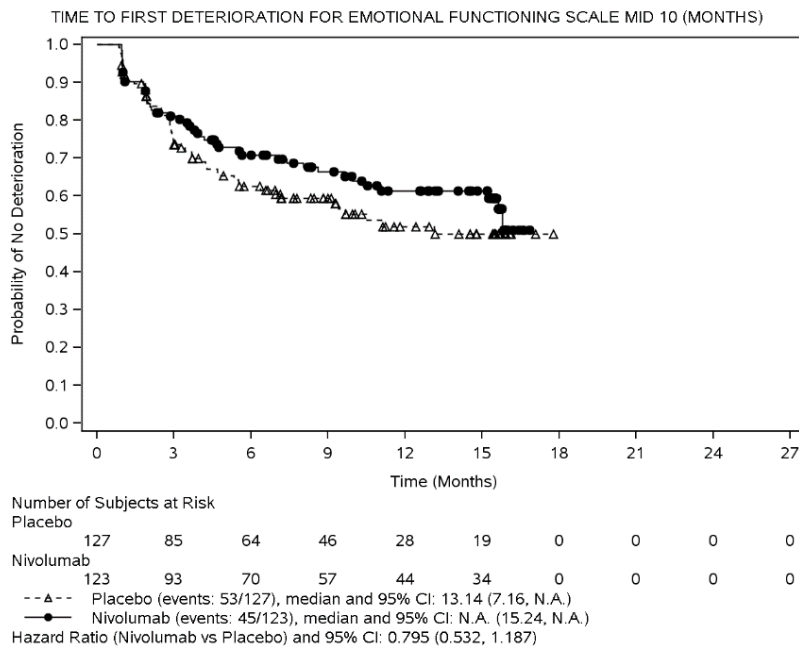


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

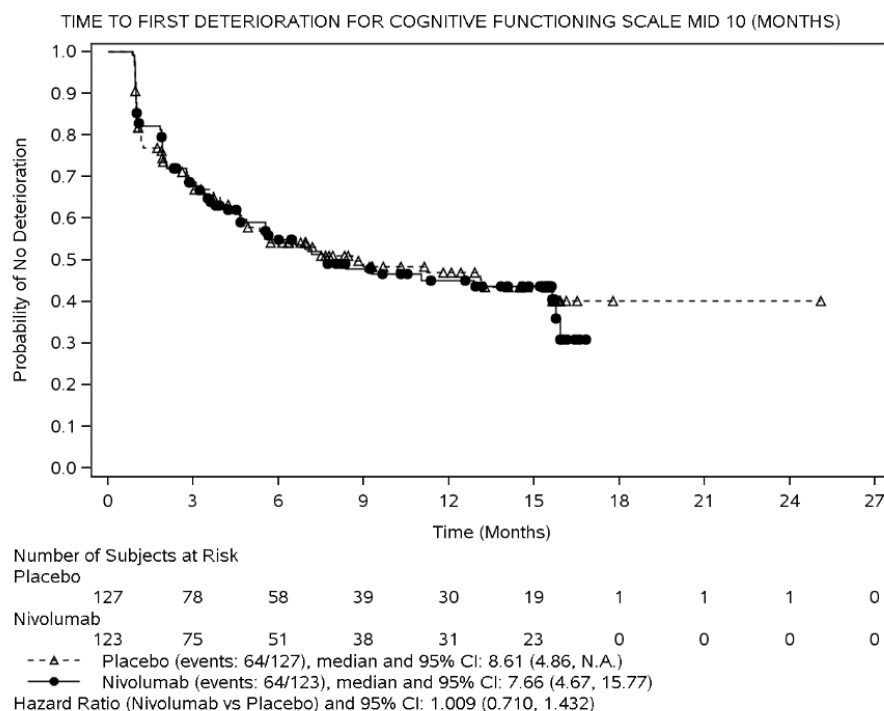


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)

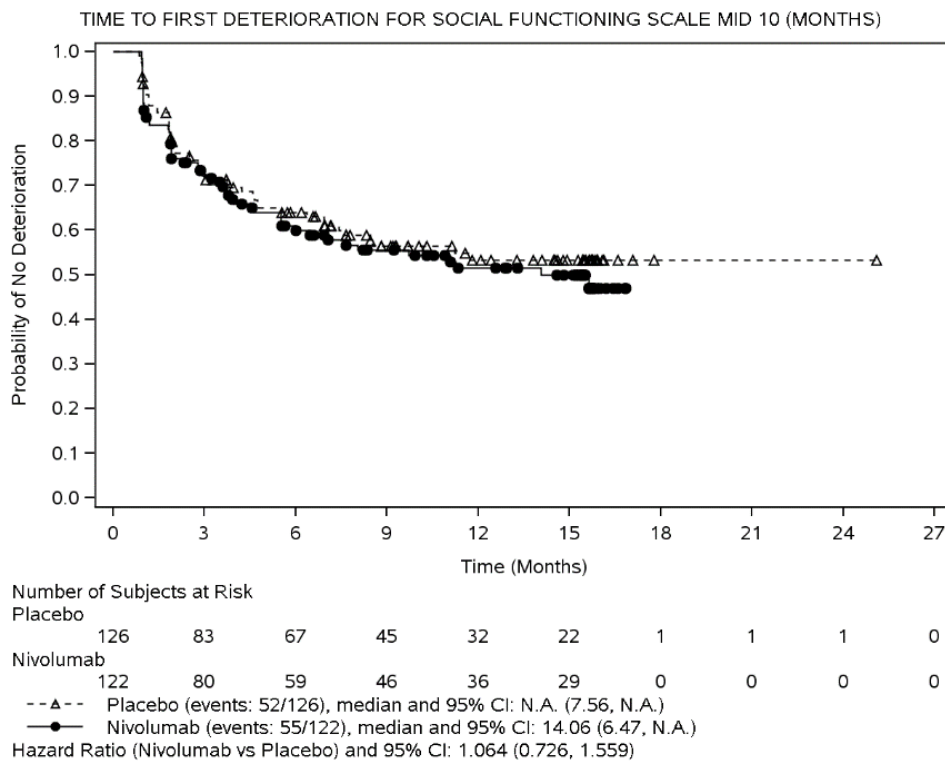


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30; Datenschnitt August 2020)