

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

7. April 2026

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Nivolumab
(Urothelkarzinom, adjuvant – Neubewertung nach Fristablauf)**

**veröffentlicht am 16. März 2026
Vorgangsnummer 2025-12-15-D-1280
IQWiG Bericht Nr. 2203**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

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

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
für Cisplatin-haltige Therapie geeignet	Cisplatin + Gemcitabin	-	-		-	-
Z. n. Cisplatin-haltiger, adjuvanter Therapie, oder für Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet	beobachtendes Verhalten	beträchtlich	Hinweis	Männer	gering	Anhaltspunkt
				Frauen	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der adjuvanten Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms nach radikaler chirurgischer Resektion ist eine Cisplatin-haltige Chemotherapie bei Pat., die für eine solche Therapie geeignet sind. Sie wird nicht eingesetzt, wenn diese systemische Therapie neoadjuvant im Rahmen eines strukturierten, multimodalen Konzeptes stattfand.
- Basis der erneuten Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CheckMate 274, jetzt mit Daten zum Gesamtüberleben. Aus dieser Studie werden hier Pat. entsprechend der Zulassung mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bewertet.
- Nivolumab führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung der krankheitsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Daten zur Auswertung der Gesamtüberlebenszeit sind noch unreif.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Nivolumab höher als im Placebo-Arm. Das Spektrum der Nebenwirkungen von Nivolumab entspricht den bisherigen Erfahrungen.
- Die Lebensqualität wurde durch Nivolumab nicht signifikant beeinträchtigt.
- Einer weiteren Subgruppenbildung nach dem Geschlecht fehlen die biologische und die klinische Rationale. Geschlecht war kein Stratifikationsmerkmal in CheckMate 274.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 bei Arzneimitteln mit kurativem Therapieanspruch erhält Nivolumab auf der Skala von A (hoch) bis C (niedrig) diese Bewertung: A

Die adjuvante Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist eine wirksame Option bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach radikaler Resektion und Kontraindikationen gegen eine Cisplatin-haltige, adjuvante Chemotherapie oder invasivem Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie, bei denen keine Indikation für eine perioperative Immunchemotherapie bestand.

2. Einleitung

Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 18.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt [1]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 77, für Männer 74 Jahre.

3. Stand des Wissens

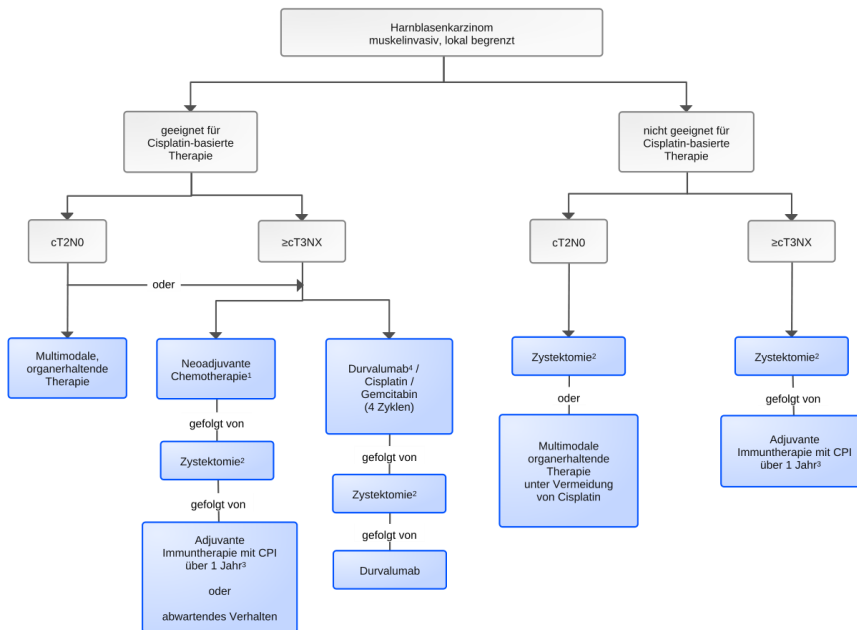
Bisheriger Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie von Pat. mit lokalisierendem, muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) und kurativem Therapieanspruch war die neoadjuvante, Cisplatin-basierte Chemotherapie. Für Pat., die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind oder diese ablehnen, gibt die aktuelle S3 Leitlinie diese Empfehlungen [2]:

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	<p>Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression $\geq 1\%$ (TPS) aufweisen und</p> <ul style="list-style-type: none"> - wenn bei Patienten mit neoadjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie ein Tumor mit dem Tumorstadium ypT2-pT4 und/oder ypN1-3 cM0 vorliegt oder - wenn bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie ein Tumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und diese Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie geeignet sind. 	
Level of Evidence 1-	<p>[9211]</p> <p>Starker Konsens</p>	
9.14	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	<p>Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom sollte nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression $\geq 1\%$ (TPS) aufweisen, ohne neoadjuvante Chemotherapie ein Blasenkarzinom mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und trotz Eignung eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie abgelehnt wird</p>	
	Konsens	

Der Standard wurde aktuell erweitert. Auf der Basis der NIAGARA-Studie wird jetzt die perioperative systemische Therapie mit neoadjuvanter Gabe von Durvalumab / Cisplatin / Gemcitabin, gefolgt von radikaler Zystektomie und adjuvanter Gabe von Durvalumab empfohlen [3, 4]. Der G-BA hat Durvalumab hier den Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Graphisch ist das Vorgehen in diesem Algorithmus dargestellt [4].

Erstlinientherapie des lokal begrenzten muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase



Legende:

■ kurative Intention;

¹ neoadjuvante Therapie = ddMVAC oder Gemcitabin/Cisplatin

² plus bilaterale pelvine Lymphadenektomie

³ bei PD-L1 ≥ 1 (Zulassung Nivolumab); Pembrolizumab noch nicht zugelassen

⁴ noch nicht zugelassen

CPI = Immuncheckpointinhibitor

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

Tabelle 2: Nivolumab in der adjuvanten Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms

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

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

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Leitlinien und der Beratung des G-BA seitens der Fachgesellschaften. Die Chemotherapie mit Methotrexat wird in Leitlinien zur adjuvanten Therapie nicht empfohlen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CheckMate 274 zum Vergleich von Nivolumab versus Placebo. Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt. Die Studie schloss alle Pat. mit dieser Indikation ein, unabhängig vom PD-L1-Status. Im Dossier sind nur Pat. mit einer PD-L1 TC Expression $\geq 1\%$ ausgewertet.

Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 6. Januar 2025.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit Urothelkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts waren 124 Ereignisse eingetreten. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab. Aus der Kaplan-Meier-Kurve ist erkennbar, dass die Überlebenskurven bereits früh divergieren, und dass sich der positive Effekt auch in den Überlebensraten nach >8 Jahren zeigt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben

Die krankheitsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Dieser Parameter ist definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tod jeglicher Ursache, lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts oder Fernmetastasen. Nach kurativer Behandlung ist das Rezidiv ein belastendes, unerwünschtes Ereignis, weshalb das krankheitsfreie Überleben einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Darüber hinaus ist bei einem Rezidiv nach kurativ intendierter Resektion eines Urothelkarzinoms in aller Regel von einem nicht mehr kurativ behandelbaren Befund auszugehen, so dass sich die Pat. dann in aller Regel in einer palliativen Situation befinden.

Auch hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab und bestätigt die Ergebnisse der ersten Nutzenbewertung.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst. Hier zeigten sich in den Funktionsskalen zum globalen Gesundheitszustand keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungssarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten in der Gesamtstudienpopulation etwas häufiger im Nivolumab- als im Kontrollarm auf, **53,2%** vs **43,9%**. Die Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Profil von Nivolumab.

Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Nivolumab deutlich höher als im Placebo-Arm, **21,6** vs **10,8**%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die eingesetzte Methodik identifiziert bei Frauen keinen signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab. Dieser Ansatz ist problematisch. Biologisch und klinisch fehlen die Rationale, methodisch war Geschlecht kein Stratifikationsfaktor, siehe auch Diskussion.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [7].

ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: A

6. Kombinationstherapie

Nivolumab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach radikaler Resektion ist das Rezidivrisiko hoch. Es wird statistisch signifikant durch eine adjuvante Chemotherapie gesenkt. Allerdings ist ein relevanter Teil der Pat. nicht für eine solche, Cisplatin-haltige Therapie geeignet.

Die Immuntherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist beim Urothelkarzinom hoch wirksam. Zulassungen für die metastasierte Situation belegen diese Wirksamkeit und den Nutzen. Deswegen war das Ergebnis von CheckMate 274 mit einer nachhaltigen Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens bei Einsatz von Nivolumab in der adjuvanten Situation nicht überraschend. Diese Daten waren Grundlage der frühen Nutzenbewertung. Jetzt liegen Daten zum Gesamtüberleben vor. Sie bestätigen den positiven Effekt von Nivolumab

Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Subgruppenbildung – weibliches Geschlecht

Die Subgruppenanalysen sind wichtig für die Identifikation von Pat., die nicht oder im besonderen Maße von der Therapie mit Nivolumab profitieren. Als prognostisch kritische Faktoren beim Urothelkarzinom gelten:

- Eignung für eine Cisplatin-Therapie
- PD-L1 Expression
- Lebermetastasen.

Diese Faktoren waren als Stratifikationsmerkmale im Studiendesign berücksichtigt. Die IQWiG Methodik identifiziert keinen Vorteil von Nivolumab bei Frauen. Geschlecht war kein Stratifikationsfaktor und somit

auch nicht in die Fallzahlplanung eingeflossen. Diese Beobachtung deckt sich auch nicht mit den Ergebnissen bisheriger Studien zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Urothelkarzinom. Da Frauen nur 24,5% des Patientenkollektivs von CheckMate 274 ausmachten, besteht hier das Risiko eines Zufallseffektes. Relevant für zukünftige Studien könnte eine multiparametrische Analyse unter weiterer Berücksichtigung u. a. auch des höheren Erkrankungsalters bei Frauen sein.

Diese Faktoren waren als Stratifikationsmerkmale im Studiendesign berücksichtigt. Die IQWiG Methodik identifiziert keinen Vorteil von Nivolumab bei Frauen. Diese Beobachtung deckt sich nicht mit den Ergebnissen bisheriger Studien zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Urothelkarzinom. Da Frauen nur 24,5% des Patientenkollektivs von CheckMate 274 ausmachten, besteht hier das Risiko eines Zufallseffektes. Relevant für zukünftige Studien könnte eine multiparametrische Analyse unter weiterer Berücksichtigung u. a. auch des höheren Erkrankungsalters bei Frauen sein.

Neoadjuvant / adjuvant oder adjuvant

Zwischenzeitlich wurde mit Durvalumab ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor in die erweiterte perioperative Immunchemotherapie integriert und als neuer Behandlungsstandard etabliert. In der Zulassungsstudie NIAGARA bei PD-L1 positiven Pat. führte die Hinzunahme von Durvalumab zur neoadjuvanten Kombinationschemotherapie mit Cisplatin / Gemcitabin und die adjuvante Immuntherapie über 8 Zyklen gegenüber dem Kontrollarm zu einer Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit.

Diese Daten haben Durvalumab als neuen Standard etabliert. Nivolumab ist eine Option für Pat., bei denen dieses perioperative Konzept nicht indiziert war.

Die adjuvante Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist eine wirksame Option bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach radikaler Resektion und Kontraindikationen gegen eine Cisplatin-haltige, adjuvante Chemotherapie oder invasivem Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie, bei denen keine Indikation für eine perioperative Immunchemotherapie bestand.

8. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, März 2025. [AWMF Leitlinienregister](#)
3. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2024. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>
4. Powles T, Catto JWF, Galsky MD et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. N Engl J Med, 2024. 391(19): p. 1773-1786. [DOI:10.1056/NEJMoa2408154](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2408154)
5. Bajorin DF, Witjes AJ, Gschwend JE et al.: Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 384:2102-2114, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2034442](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034442)
6. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE et al.: Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. J Clin Oncol 43:15-21, 2025. DOI: [DOI: 10.1200/JCO.24.00340](https://doi.org/10.1200/JCO.24.00340)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Jürgen Gschwend (Urologische Klinik Universitätsklinikum rechts der Isar, TU München), Prof. Dr. Günter Niegisch (Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Urologie, Düsseldorf) und Prof. Dr. Maïke de Wit (Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Berlin) erarbeitet.