

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. August 2022

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

**Nivolumab
(Urothelkarzinom, adjuvant)**

**veröffentlicht am 1. August 2022
Vorgangsnummer 2022-05-01-D-821
IQWiG Bericht Nr. 1395**

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. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) betrifft eine weitere Indikation zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Urothelkarzinom. 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 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

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
für Cisplatin-haltige Therapie geeignet	Cisplatin + Gemcitabin Cisplatin + Methotrexat	nicht belegt	-	nicht belegt	-
für Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet	beobachtendes Verhalten	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis

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 frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CheckMate 274. Aus dieser Studie werden hier Pat. entsprechend der Zulassung mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bewertet.
- Nivolumab führte gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit. Die Effektstärke war identisch bei Pat. nach neoadjuvanter, Cisplatin-haltiger Therapie. 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.
- 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 Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist der neue Standard bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach radikaler Resektion und Kontraindikationen gegen eine Cisplatin-haltige, adjuvante Chemotherapie.

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 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt

für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).

3. Stand des Wissens

Die radikale Zystektomie gilt als Standardtherapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase [2, 3]. Während nach vollständiger Resektion organbegrenzte (\leq pT2b pN0 cM0) Tumoren hohe Heilungsraten aufweisen, sind organüberschreitende Tumoren mit bzw. ohne begleitende Lymphknotenmetastasen mit einem hohen Rezidivrisiko von bis zu 80% vergesellschaftet. Insofern soll im Stadium \geq pT3 und/oder pN+ eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung im Hinblick auf eine evtl. adjuvante Chemotherapie erfolgen. In dieser klinischen Situation weist das beschriebene therapeutische Vorgehen einen Gesamtüberlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Zystektomie auf. Es kommt in einem systematischen Review zur Reduktion der Gesamtmortalität von 26% (95%CI 1-45%) während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,5 bis 7,5 Jahren [4]. Hierbei wurden neun Arbeiten und Daten von 945 Pat. einbezogen. Unter Einbeziehung der nach der Arbeit von Leow publizierten EORTC Studie zeigt sich in der Analyse aller verfügbaren Studien unter Einbeziehung von nun 1229 Pat. keine Änderung für die Gesamtmortalität [5].

Eine adjuvante Polychemotherapie des Urothelkarzinoms der Harnblase ist immer Cisplatin-basiert, so dass nur Pat. mit guter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min/1.73 qmKO) und mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) in Frage kommen. In Deutschland gilt als de facto Standard Gemcitabin + Cisplatin, üblich ist die Verabreichung von 3-4 Zyklen.

Bei muskelinvasiven Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes ist die Nephroureterektomie der Therapiestandard; für Tumoren des distalen Ureters kommt auch eine Ureterteilresektion mit Blasenmanschette und Ureteroneozystostomie in Betracht. Auch hier weisen Tumoren im Stadium \geq pT3 und/oder pN+ ein hohes Rezidivrisiko auf. Eine aktuelle randomisierte Phase-III-Studie zeigt hier einen signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben für eine adjuvante Chemotherapie mit entweder Gemcitabin/Cisplatin oder bei einer GFR <50 ml/Min. Gemcitabin/Carboplatin [6].

In der „Versorgungspraxis“ erhalten Cisplatin-geeignete Pat. mit hohem Rezidivrisiko nach kurativ intendierter, radikaler Zystektomie und Lymphknotenmetastasen häufig 3-4 Zyklen Gemcitabin/Cisplatin. Eine Behandlung von Pat. mit organ-überschreitenden Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen (\geq pT3 pN0 cM0) ist ebenfalls leitlinienkonform. Die Situation bei Tumoren des oberen Harntraktes ist vergleichbar, eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin oder Gemcitabin/Carboplatin wie in der POUT-Studie ist aktuell noch die Ausnahme.

Insgesamt gibt es einen beträchtlichen Anteil an Pat., die nach kurativ intendierter Operation eine adjuvante Polychemotherapie ablehnen oder aufgrund anderer Faktoren (Multimorbidität, eingeschränkte Nierenfunktion etc.) nicht erhalten.

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine gute Wirksamkeit in der Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms. Daten zum Einsatz von Nivolumab sind in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

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 [7]	muskelinvasives Urothelkarzinom, nach radikaler Operation, alle	Placebo	Nivolumab	709	10,8 vs 20,8 ⁵ 0,7 ⁶ p < 0,001	-

CheckMate 274 [7], Dossier	muskelinvasives Urothelkarzinom, nach radikaler Operation, PD-L1 TC \geq 1%	Placebo	Nivolumab	709	8,4 vs n. e. ⁷ 0,531 ⁷ p = 0,0002	-
-------------------------------	---	---------	-----------	-----	---	---

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 zweite Datenschnitt erfolgte am 1. Februar 2021.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

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 zweiten Datenschnitts war nur die Hälfte (84/166; 50,6%) der für die ereignisgesteuerte Analyse der Gesamtüberlebenszeit vorgesehenen Ereignisse eingetreten. Deshalb fehlen derzeit Auswertungen zum Einfluss von Nivolumab auf die Gesamtüberlebenszeit.

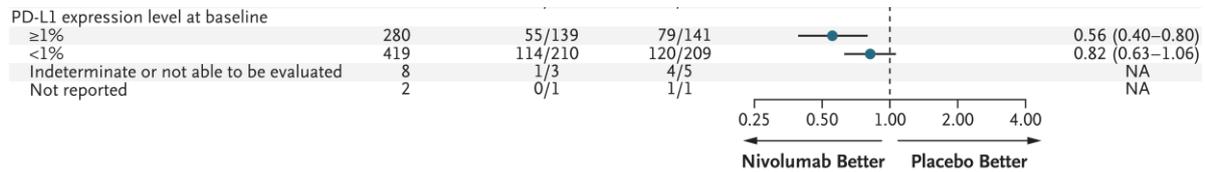
4. 3. 2. Morbidität

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.

Hier zeigte sich in der Gesamtstudienpopulation ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab. Bei Differenzierung nach der PD-L1-Expression wurde deutlich, dass der Unterschied vor allem durch die PD-L1-positiven Pat. bedingt ist, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Subgruppenanalyse nach dem PD-L1-Status [7]



Entsprechend wurde die Zulassung auf Pat. mit PD-L1-Expression beschränkt.

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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten in der Gesamtstudienpopulation etwas häufiger im Nivolumab- als im Kontrollarm auf, **42,7%** vs **36,8%**, mit Bezug zur Studienmedikation bei **17,9%** vs **7,2%**. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die unter Nivolumab häufiger als im Placebo-Arm und bei mehr als 5% der Pat. auftraten, waren Pruritus, Fatigue, Diarrhoe, Exanthem, erhöhte Lipase bzw. Amylase, Hypothyreose, Asthenie, Übelkeit, Appetitlosigkeit und erhöhtes Kreatinin.

Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Nivolumab deutlich höher als im Placebo-Arm, **12,8** vs **2%**.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er wurde ohne die Beteiligung von Patientenvertretern erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [8].

ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: A

6. Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Kriterien für den Einsatz der adjuvanten Immuntherapie

Standard bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom im Stadium T ≥ 2 (mind. pT2a im TUR-Präparat) ist eine multimodale Therapie. Diese besteht aus einer neoadjuvanten Therapie, gefolgt von radikaler Operation. Bei lokaler inkompletter Resektion (R1/R2) kann bei schwacher Evidenzlage eine Radio(chemo-)therapie erfolgen. Die adjuvante Chemotherapie wird empfohlen, wenn keine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt war.

In CheckMate 274 wurden Pat. mit invasivem Resttumor oder persistierenden Lymphknotenmetastasen nach neoadjuvanter, Cisplatin-haltiger Chemotherapie eingeschlossen. Der Anteil lag bei 43%, siehe Abbildung 2.

Abbildung 2: Subgruppenanalyse nach der neoadjuvanten Vortherapie [7]

Previous neoadjuvant cisplatin therapy					
Yes	308	70/153	100/155		0.52 (0.38–0.71)
No	401	100/200	104/201		0.92 (0.69–1.21)

Auch hier führte die adjuvante Immuntherapie zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens.

Endpunkte

Der primäre Studienendpunkt ist sinnvoll. Stärker als die Gesamtüberlebenszeit spiegelt er den spezifischen Effekt von Nivolumab auf die Verhinderung oder die Verzögerung des Auftretens eines Rezidivs bzw. einer Metastasierung wider.

Die Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist der neue Standard bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach radikaler Resektion und Kontraindikationen gegen eine Cisplatin-haltige, adjuvante Chemotherapie oder invasivem Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie.

7. 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. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2019. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>
3. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, März 2020. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-038OL.html>
4. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS et al.: Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 6642-54, 2014. DOI:

5. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM et al.: Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:76-86, 2015. DOI:
6. Birtle A, Johnson M, Chester J et al.: Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 395:1268-1277, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30415-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30415-3)
7. 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)
8. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-324-1>

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. Viktor Grünwald (Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik, Tumorforschung, Essen), Prof. Dr. Jürgen Gschwend (Urologische Klinik Universitätsklinikum rechts der Isar, TU München), Prof. Dr. Günter Niegisch (Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Urologie, Düsseldorf), Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) und Prof. Dr. Maike de Wit (Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Berlin) erarbeitet.