

Nivolumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-70

Version: 1.0

Stand: 19.09.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1857

DOI: 10.60584/A24-70

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.06.2024

Interne Projektnummer

A24-70

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-70>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-70>.

Schlagwörter

Nivolumab, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT03036098

Keywords

Nivolumab, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT03036098

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Alfred Marenbach und 1 weitere Person.

Das IQWiG dankt den Betroffenen, dem Bundesverband Niere e. V. und dem Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie der Bundesverband Niere e. V. und der Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Hort
- Christiane Balg
- Kirsten Janke
- Claudia Kapp
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Nivolumab ist in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab (in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.06.2024 übermittelt.

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.

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.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 Y, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 Y, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 [1]). 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (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“. 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
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.17
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18
I 6 Literatur	I.19
I Anhang A Suchstrategien.....	I.21
I Anhang B Ergänzende Darstellung zur vom pU eingeschlossenen Studie CA209-901. I.22	
I Anhang B.1 Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie CA209-901 ...	I.22
I Anhang B.2 Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben.....	I.28
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.29

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.6
Tabelle 3: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin...	I.11
Tabelle 5: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin.....	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin	I.24
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin.....	I.26

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt progressionsfreies Überleben, Studie CA209-901 (Datenschnitt: 23.06.2023)	I.28

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 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 (in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.06.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (im Folgenden Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom als Erstlinientherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU zusätzlich an, dass die Therapie jeweils in den für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen bzw. der deutschen klinischen Versorgungsrealität erfolgen sollte. Mit Verweis auf Als 2008 beschreibt der pU hierzu, dass die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin in der deutschen klinischen Versorgungspraxis abweichend von der Fachinformation als 21-tägige Zyklen verabreicht wird. Aus diesem Grund berücksichtigt der pU für seine Bewertung zusätzlich auch Studien, in denen die Chemotherapie nach diesem Behandlungsschema verabreicht wird. Für die vorliegende Bewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da keine

geeigneten Daten zum Vergleich von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

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.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT CA209-901 und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie CA209-901 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung keine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen war. Auch im Rahmen der verabreichten Folgetherapien wurde Avelumab nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eingesetzt. Auf Basis der vorliegenden Angaben ergibt sich daher, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht umgesetzt ist. Im Folgenden wird die Studie CA209-901 beschrieben und die Nichteignung begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz - Studie CA209-901

Bei der Studie CA209-901 handelt es sich um eine laufende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit insgesamt 4 Behandlungsarmen, die in einer Substudie Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Cisplatin + Gemcitabin vergleicht. Nachfolgend wird ausschließlich auf diese Substudie eingegangen.

In die Substudie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom eingeschlossen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren. Entsprechend mussten Patientinnen und Patienten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status von ≤ 1 und eine adäquate Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate ≥ 60 ml/min) aufweisen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen systemischen Chemotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms. Eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie war erlaubt, wenn das Wiederauftreten der Erkrankung mindestens 12 Monate nach Abschluss dieser Therapie stattfand.

In die Substudie zu CA209-901 wurden insgesamt 608 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin (N = 304) oder Cisplatin + Gemcitabin (N = 304) zugeteilt.

Die Behandlung mit Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin erfolgte im Interventionsarm der Substudie weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Zunächst wurde Nivolumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in 21-tägigen Behandlungszyklen für bis zu 6 Zyklen verabreicht, wobei Nivolumab (360 mg) an Tag 1, Gemcitabin (1000 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) an den Tagen 1 und 8 und Cisplatin (70 mg/m² KOF) an Tag 1 gegeben wurden. Im Anschluss an die Kombinationstherapie wurde Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von 480 mg alle 4 Wochen verabreicht.

Im Vergleichsarm der Substudie wurde die platinbasierte Chemotherapie analog zum Interventionsarm in 21-tägigen Behandlungszyklen (für bis zu 6 Zyklen) in derselben Dosierung verabreicht. Laut Fachinformation soll die Behandlung mit Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin jedoch in 28-tägigen Behandlungszyklen erfolgen, mit Gemcitabin (1000 mg/m² KOF) an den Tagen 1, 8 und zusätzlich an Tag 15 jedes Zyklus. Für die vorliegende Bewertung bleibt diese Abweichung ohne Konsequenz, da die Daten aus der Substudie für den Vergleich von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind.

Die primären Endpunkte der Substudie sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie CA209-901 nicht umgesetzt

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin festgelegt. Für Patientinnen und Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, soll gemäß Festlegung des G-BA eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen. In der Substudie zum Vergleich von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Cisplatin + Gemcitabin war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung jedoch keine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen.

Der pU gibt zwar an, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab für Patientinnen und Patienten ohne Progression laut Studienprotokoll nicht explizit vorgesehen war und dass nicht alle Patientinnen und Patienten ohne Progression eine entsprechende Erhaltungstherapie erhalten haben. Er legt jedoch keine Angaben dazu vor, welchen Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Substudie dies betrifft. Auf Basis der vorliegenden Angaben ist allerdings davon auszugehen, dass für einen relevanten Teil der Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angezeigt gewesen wäre.

Im Rahmen der verabreichten Folgetherapien wurde Avelumab in der Substudie nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eingesetzt. Aus Angaben in

Modul 5 des Dossiers geht hervor, dass lediglich 27 Patientinnen und Patienten (9 %) mit abgeschlossener Behandlung im Vergleichsarm eine Folgetherapie mit Avelumab erhielten, ohne dass zuvor ein Progress dokumentiert wurde. Für die übrigen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm lässt sich aus den Angaben im Dossier nicht sicher entnehmen, ob eine Therapie mit Avelumab entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie angezeigt gewesen wäre. Um dies zu beurteilen, wäre eine Angabe dazu notwendig, wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 4 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin erhielten und anschließend progressionsfrei waren. Angaben hierzu liegen im Dossier jedoch nicht vor.

Aus den vorliegenden Angaben zum PFS ergibt sich jedoch, dass im Vergleichsarm der Substudie zu Monat 6 noch 119 Patientinnen und Patienten (39 %) unter Risiko für einen Progress standen und für diese Patientinnen und Patienten somit eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angezeigt gewesen wäre. Unter der Annahme, dass alle der zuvor genannten 27 Patientinnen und Patienten (9 %) im Vergleichsarm, die Avelumab als Folgetherapie erhielten, in diese Patientengruppe fallen und gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Avelumab behandelt wurden, hätten mindestens weitere 30 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie mit Avelumab erhalten müssen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Substudie umgesetzt wurde, ist damit nicht ausreichend, um diese für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Zudem ist davon auszugehen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde, potenziell deutlich höher als 30 % liegt. Dies ist insbesondere darin begründet, dass auch für Patientinnen und Patienten mit Progressionsereignissen zwischen Monat 3 und Monat 6 eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre, sofern das Progressionsereignis nach Beendigung der Chemotherapie aufgetreten ist. Zum einen erfolgte der Abschluss der Behandlung mit der Chemotherapie aufgrund des 21-tägigen Behandlungszyklus im Vergleichsarm der Substudie bereits zu Woche 18 (entspricht etwa 4 Monaten), sodass Avelumab bei Patientinnen und Patienten ohne Progression bereits zu diesem Zeitpunkt hätte eingesetzt werden können. Zum anderen wäre eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß den Vorgaben der Fachinformation auch bereits nach 4 Zyklen Chemotherapie (entspricht etwa Monat 3) möglich gewesen, wenn die Behandlung im Vergleichsarm vorzeitig abgebrochen wurde, ohne dass ein Progress vorlag oder der Patient verstorben ist. Entsprechend der Angabe in der Kaplan-Meier-Kurve zum PFS standen im Vergleichsarm der Substudie zu Monat 3 noch 223 Patientinnen und Patienten (73 %) unter Risiko für einen Progress. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass der tatsächliche Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die potenziell eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angezeigt gewesen wäre, deutlich über 30 % liegt. Die zweckmäßige

Vergleichstherapie ist somit für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nicht umgesetzt und die Substudie ist daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Insgesamt wird auf Basis der vorliegenden Angaben deutlich, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Substudie nicht umgesetzt wurde. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Substudie sind für die vorliegende Nutzenbewertung damit nicht geeignet und die Studie wird für die Bewertung nicht herangezogen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (im Folgenden Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom als Erstlinientherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU zusätzlich an, dass die Therapie jeweils in den für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen bzw. der deutschen klinischen Versorgungsrealität erfolgen sollte. Mit Verweis auf Als 2008 [2] beschreibt der pU hierzu, dass die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin in der deutschen klinischen Versorgungspraxis abweichend von der Fachinformation als 21-tägige Zyklen verabreicht wird. Aus diesem Grund berücksichtigt der pU für seine Bewertung zusätzlich auch Studien, in denen die Chemotherapie nach diesem Behandlungsschema verabreicht wird. Für die vorliegende Bewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da keine geeigneten Daten zum Vergleich von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen (zur Erläuterung siehe Kapitel I 3).

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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 14.05.2024)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 14.05.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 14.05.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 14.05.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 08.07.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT CA209-901 [3-7] und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie CA209-901 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung keine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen war. Auch im Rahmen der verabreichten Folgetherapien wurde Avelumab nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eingesetzt. Auf Basis der vorliegenden Angaben ergibt sich daher, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht umgesetzt ist. Im Folgenden wird die Studie CA209-901 beschrieben und die Nichteignung begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Design der Studie CA209-901

Bei der Studie CA209-901 handelt es sich um eine laufende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie, die eine primäre Studie und eine Substudie mit jeweils 2 Behandlungsarmen umfasst. In der primären Studie (Studienarm A vs. B) wird Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, gefolgt von einer Monotherapie mit Nivolumab, mit einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit Gemcitabin) verglichen. In der Substudie (Studienarm C vs. D) wird Nivolumab in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie, gefolgt von einer Monotherapie mit Nivolumab, mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie verglichen, wobei in den Armen C und D Cisplatin

in Kombination mit Gemcitabin als Chemotherapie eingesetzt wird. Nachfolgend wird ausschließlich auf die Substudie zum Vergleich von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Cisplatin + Gemcitabin eingegangen.

In die Substudie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom eingeschlossen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren. Entsprechend mussten Patientinnen und Patienten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status von ≤ 1 und eine adäquate Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate ≥ 60 ml/min) aufweisen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen systemischen Chemotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms. Eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie war erlaubt, wenn das Wiederauftreten der Erkrankung mindestens 12 Monate nach Abschluss dieser Therapie eintrat.

In die Substudie wurden insgesamt 608 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin (N = 304) oder Cisplatin + Gemcitabin (N = 304) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Programmed-Cell-Death-Ligand 1(PD-L1)-Tumorzellstatus ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$) und dem Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin erfolgte im Interventionsarm der Substudie weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [8]. Zunächst wurde Nivolumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in 21-tägigen Behandlungszyklen für bis zu 6 Zyklen verabreicht, wobei Nivolumab (360 mg) an Tag 1, Gemcitabin (1000 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) an den Tagen 1 und 8 und Cisplatin (70 mg/m² KOF) an Tag 1 gegeben wurden. Im Anschluss an die Kombinationstherapie wurde Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von 480 mg alle 4 Wochen verabreicht. Die Behandlung mit der Intervention erfolgte insgesamt über bis zu 24 Monate.

Im Vergleichsarm der Substudie wurde die platinbasierte Chemotherapie analog zum Interventionsarm in 21-tägigen Behandlungszyklen in derselben Dosierung verabreicht. Laut Fachinformation [9] soll die Behandlung mit Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin jedoch in 28-tägigen Behandlungszyklen erfolgen, mit Gemcitabin (1000 mg/m² KOF) an den Tagen 1, 8 und zusätzlich an Tag 15 jedes Zyklus. Für die vorliegende Bewertung bleibt diese Abweichung ohne Konsequenz, da die Daten aus der Substudie für den Vergleich von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind. Im Vergleichsarm der Substudie wurde die Behandlung für bis zu maximal 6 Zyklen, bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität oder bis zum Widerruf der Einwilligung verabreicht, je nachdem was früher eintrat.

Die primären Endpunkte der Substudie sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Weitere Angaben zur Studie CA209-901, zu den in der Substudie eingesetzten Interventionen und zur Charakterisierung der in die Substudie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten finden sich in I Anhang B.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie CA209-901 nicht umgesetzt

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin festgelegt. Für Patientinnen und Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, soll gemäß Festlegung des G-BA eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen. In der Substudie zum Vergleich von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Cisplatin + Gemcitabin war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung jedoch keine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen.

Der pU argumentiert in Modul 4 Y des Dossiers, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Teil der Patientinnen und Patienten dennoch umgesetzt sei. Er begründet dies damit, dass für Patientinnen und Patienten, die während oder kurz nach der Chemotherapie einen Progress erlitten oder verstarben, die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie uneingeschränkt umgesetzt sei. Zudem sei im Vergleichsarm der Studie laut Studienprotokoll zwar keine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen gewesen, da zum Zeitpunkt des Studienbeginns (Januar 2018) eine cisplatinbasierte Chemotherapie den Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie darstellte. Der Wandel in der Therapielandschaft mit der Etablierung von Avelumab als Teil der Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten ohne Progression sei von den Studienärztinnen und -ärzten jedoch berücksichtigt worden, sodass im Verlauf der Studie 32 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (10,5 %) eine Folgetherapie mit Avelumab erhielten. Aus Sicht des pU erfüllt die Studie in Anbetracht des Studienzeitraums bestmöglich die Anforderungen des G-BA in Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie. Zusammenfassend kommt der pU zu der Einschätzung, dass die Aussagekraft der Studie hinsichtlich eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet Einschränkungen unterliegt und geht von einer mäßigen Ergebnissicherheit aus. Aus Sicht des pU lassen sich auf Basis der Studie trotz der Limitationen allerdings dennoch Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit der Aussagesicherheit eines Anhaltspunkts ableiten.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Der pU gibt zwar an, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab für Patientinnen und Patienten ohne Progression laut

Studienprotokoll nicht explizit vorgesehen war und dass nicht alle Patientinnen und Patienten ohne Progression eine entsprechende Erhaltungstherapie erhalten haben. Er legt jedoch keine Angaben dazu vor, welchen Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Substudie dies betrifft. Auf Basis der vorliegenden Angaben ist allerdings davon auszugehen, dass für einen relevanten Teil der Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angezeigt gewesen wäre.

Im Rahmen der verabreichten Folgetherapien wurde Avelumab in der Substudie nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eingesetzt. Aus Angaben in Modul 5 des Dossiers geht hervor, dass lediglich 27 Patientinnen und Patienten (9 %) mit abgeschlossener Behandlung im Vergleichsarm eine Folgetherapie mit Avelumab erhielten, ohne dass zuvor ein Progress dokumentiert wurde. Angaben dazu, zu welchem Zeitpunkt die Behandlung mit Avelumab bei diesen Patientinnen und Patienten stattfand, d. h. wie viele Zyklen Chemotherapie zuvor verabreicht wurden und zu welchem Zeitpunkt nach Beendigung der Chemotherapie die Therapie mit Avelumab begonnen wurde, liegen im Dossier nicht vor. Entsprechend bleibt unklar, ob die Therapie mit Avelumab bei diesen Patientinnen und Patienten entsprechend den Vorgaben der Fachinformation von Avelumab erfolgte [10].

Für die übrigen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm lässt sich aus den Angaben im Dossier nicht sicher entnehmen, ob eine Therapie mit Avelumab entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie angezeigt gewesen wäre. Um dies zu beurteilen, wäre eine Angabe dazu notwendig, wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 4 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin erhielten und anschließend progressionsfrei waren. Angaben hierzu liegen im Dossier jedoch nicht vor. Aus der Kaplan-Meier-Kurve zum PFS (siehe Abbildung 1 in I Anhang B.2) ergibt sich jedoch, dass im Vergleichsarm der Substudie zu Monat 6 noch 119 Patientinnen und Patienten (39 %) unter Risiko für einen Progress standen und für diese Patientinnen und Patienten somit eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angezeigt gewesen wäre. Unter der Annahme, dass alle der zuvor genannten 27 Patientinnen und Patienten (9 %) im Vergleichsarm, die Avelumab als Folgetherapie erhielten, in diese Patientengruppe fallen und gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Avelumab behandelt wurden, hätten mindestens weitere 30 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie mit Avelumab erhalten müssen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Substudie umgesetzt wurde, ist damit nicht ausreichend, um diese für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Zudem ist davon auszugehen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde, potenziell deutlich höher als 30 % liegt. Dies ist insbesondere darin begründet, dass auch für Patientinnen und Patienten mit Progressionsereignissen zwischen Monat 3 und Monat 6 (siehe Abbildung 1) eine

Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre, sofern das Progressionsereignis nach Beendigung der Chemotherapie aufgetreten ist. Zum einen erfolgte der Abschluss der Behandlung mit der Chemotherapie aufgrund des 21-tägigen Behandlungszyklus im Vergleichsarm der Substudie bereits zu Woche 18 (entspricht etwa 4 Monaten), sodass Avelumab bei Patientinnen und Patienten ohne Progression bereits zu diesem Zeitpunkt hätte eingesetzt werden können. Zum anderen wäre eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß den Vorgaben der Fachinformation auch bereits nach 4 Zyklen Chemotherapie (entspricht etwa Monat 3) möglich gewesen, wenn die Behandlung im Vergleichsarm vorzeitig abgebrochen wurde, ohne dass ein Progress vorlag oder der Patient verstorben ist. Entsprechend der Angabe in der Kaplan-Meier-Kurve zum PFS standen im Vergleichsarm der Substudie zu Monat 3 noch 223 Patientinnen und Patienten (73 %) unter Risiko für einen Progress. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass der tatsächliche Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die potenziell eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angezeigt gewesen wäre, deutlich über 30 % liegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nicht umgesetzt und die Substudie ist daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Darüber hinaus liegt eine weitere Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die in der zuvor beschriebenen Abschätzung zum Anteil der gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelten Patientinnen und Patienten zusätzlich berücksichtigt werden müsste. So war innerhalb der Studie ein Wechsel der Behandlung von Cisplatin auf Carboplatin möglich, der gemäß der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgesehen ist. Gemäß Angaben in Modul 5 des Dossiers wurde ein Wechsel von Cisplatin auf Carboplatin bei 43 Patientinnen und Patienten (14 %) im Vergleichsarm der Substudie vorgenommen.

Fazit

Zusammenfassend wird auf Basis der vorliegenden Angaben deutlich, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Substudie nicht umgesetzt wurde. Die Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung damit nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie CA209-901 für Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Als AB, Sengelov L, Von Der Maase H. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? Acta Oncol 2008; 47(1): 110-119. <https://doi.org/10.1080/02841860701499382>.
3. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T et al. Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2023; 389(19): 1778-1789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309863>.
4. Bristol-Myers Squibb. Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab or Standard of Care Chemotherapy Compared to the Standard of Care Chemotherapy Alone in Treatment of Participants with Untreated Inoperable or Metastatic Urothelial Cancer (CheckMate901) [online]. 2024 [Zugriff: 18.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036098>.
5. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer [online]. [Zugriff: 18.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003881-14.
6. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study Of Nivolumab Combined With Ipilimumab, Or With Standard Of Care Chemotherapy, Versus Standard Of Care Chemotherapy In Participants With Previously Untreated Unresectable Or Metastatic Urothelial Cancer; Study CA209901; Interim Clinical Study Report; Final Analysis for CA209901 Substudy [unveröffentlicht]. 2023.
7. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study Of Nivolumab Combined With Ipilimumab, Or With Standard Of Care Chemotherapy, Versus Standard Of Care Chemotherapy In Participants With Previously Untreated Unresectable Or Metastatic Urothelial Cancer; Study CA209901; Erratum to Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
8. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 28.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. TEVA. Gemcitabin-GRY 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 28.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

10. Merck. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 28.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Nivolumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

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

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(urot* OR transitional OR bladder OR uret*) AND (nivolumab* OR BMS-936558 OR BMS936558 OR "BMS 936558" OR ONO-4538 OR ONO4538 OR "ONO 4538" OR MDX-1106 OR MDX1106 OR "MDX 1106")

I Anhang B Ergänzende Darstellung zur vom pU eingeschlossenen Studie CA209-901**I Anhang B.1 Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie CA209-901**

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-901	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG-PS ≤ 1 ▪ ohne vorherige systemische Therapie^b 	primäre Studie ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm A: Nivolumab + Ipilimumab (N = k. A.)^d ▪ Arm B: Cisplatin + Gemcitabin / Carboplatin + Gemcitabin (N = k. A.) Substudie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm C: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin (N = 304)^e ▪ Arm D: Cisplatin + Gemcitabin (N = 304) 	Screening: bis zu 45 Tage ^f Behandlung: maximal 24 Monate in Arm A und C und maximal 6 Zyklen in Arm B und D oder bis Krankheitsprogression ^g , nicht akzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende	135 Studienzentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, USA 01/2018–laufend Datenschnitte zur Substudie: 22.11.2022 ^h 23.06.2023 ⁱ	primär: Gesamtüberleben ^j sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (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 basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 Y.</p> <p>b. Eine vorherige intravesikale Therapie war erlaubt, solange sie mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen worden war. Eine vorherige neoadjuvante Chemo- bzw. Strahlentherapie oder eine adjuvante platinbasierte Chemo- bzw. Strahlentherapie nach einer radikalen Zystektomie war zulässig, wenn das Wiederauftreten der Erkrankung mindestens 12 Monate nach Abschluss dieser Therapie stattfand.</p> <p>c. In den nachfolgenden Tabellen wird ausschließlich die Substudie zum Vergleich von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin dargestellt.</p> <p>d. Nach Teil 1 der Behandlung (Nivolumab + Ipilimumab für 4 Zyklen) erfolgte Teil 2 der Behandlung mit einer Monotherapie mit Nivolumab.</p> <p>e. Nach Teil 1 der Behandlung (Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin für 6 Zyklen) erfolgte Teil 2 der Behandlung mit einer Monotherapie mit Nivolumab (siehe Tabelle 7).</p> <p>f. vor Unterschreiben der Einwilligungserklärung</p> <p>g. Eine Therapie mit der Studienmedikation war ggf. auch nach einem festgestellten Progress möglich, bis zu einem Maximum von 24 Monaten vom Tag der 1. Dosis.</p> <p>h. Interimsanalyse zur Substudie, geplant zeitgleich zur finalen Analyse der primären Studie für die Population, die für eine Behandlung mit Cisplatin nicht infrage kam, nach 348 OS-Ereignissen (entspricht laut Studienprotokoll 267 OS-Ereignissen in der Substudie)</p> <p>i. finale Analyse zur Substudie, geplant nach mindestens 356 OS-Ereignissen</p> <p>j. weiterer primärer Endpunkt in der Substudie war PFS</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CA209-901	<p>Teil 1 (bis zu 6 Zyklen^a)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab 360 mg i. v. als 30-minütige Infusion an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus + ▪ Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. als 30-minütige Infusion an Tag 1 und 8 jedes 3-wöchigen Zyklus + ▪ Cisplatin^b 70 mg/m² KOF i. v. als 30 bis 120-minütige Infusion an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus <p>Teil 2 (Monotherapie^c)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab 480 mg i. v. als 30-minütige Infusion alle 4 Wochen 	<p>bis zu 6 Zyklen^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. als 30-minütige Infusion an Tag 1 und 8 jedes 3-wöchigen Zyklus + ▪ Cisplatin^b 70 mg/m² KOF i. v. als 30 bis 120-minütige Infusion an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab: Dosisanpassung nicht erlaubt; Therapieunterbrechung bzw. -abbruch bei Toxizität möglich ▪ Cisplatin + Gemcitabin: bei Toxizität maximal 2 Dosisreduktionen erlaubt^d, ohne anschließende Reeskalation der Dosis; bei weiterer Toxizität Therapieabbruch^e möglich 		
<p>Prämedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie: orale antiemetische Therapie nach lokalem Standard (Dexamethason oder Äquivalent und ein 5-HT3-Rezeptorantagonist) ▪ Cisplatin (nach lokalem Standard): intravenöse Hydrierung, Mannitol (nach der Infusion) <p>Nicht erlaubte Vor-^f und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-, Anti-CD137, Anti-CTLA-4-Wirkstoffe oder Wirkstoff, der auf die Kostimulation der T-Zellen wirkt oder gegen einen anderen Immuncheckpoint-Signalweg gerichtet ist ▪ antineoplastische Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms^{g, h} ▪ andere Prüfpräparate ▪ palliative Strahlentherapieⁱ ▪ immunsupprimierende Wirkstoffe (außer zur Behandlung von UEs)ⁱ ▪ systemische Kortikosteroide > 10 mg täglicher Prednison Äquivalente (außer zur Behandlung von UEs)ⁱ ▪ Lebendimpfstoffeⁱ ▪ pflanzliche Präparate und Zubereitungen zur Behandlung des Urothelkarzinoms oder zur Unterstützung der allgemeinen Gesundheit^{i, k} <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische, okuläre, intraartikuläre, intranasale und inhalatorische Kortikosteroide ▪ Bisphosphonate und RANK-Ligandeninhibitoren zur Behandlung von Knochenmetastasen 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<p>a. Eine weitere Behandlung mit der Chemotherapie über 6 Zyklen hinaus war entsprechend lokalen Standards erlaubt.</p> <p>b. Vor jeder Gabe von Cisplatin bzw. je nach lokalen Standards soll ein audiometrischer Test durchgeführt werden.</p> <p>c. Beginn der Monotherapie 3 Wochen nach der letzten kombinierten Gabe von Nivolumab und Chemotherapie</p> <p>d. Dosisreduktionen von Gemcitabin und Cisplatin sind unabhängig voneinander.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit Cisplatin allein abgebrochen haben, konnten im Ermessen der Prüferin oder des Prüfers für die restlichen Zyklen der Chemotherapie auf Carboplatin wechseln.</p> <p>f. 28 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation, falls nicht anders beschrieben</p> <p>g. Eine vorherige intravesikale Therapie war erlaubt, solange diese mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen war. Während der Studie waren intravesikale Therapien nur für 1 Instillation erlaubt.</p> <p>h. Eine vorherige adjuvante platinbasierte oder neoadjuvante Chemo- oder Strahlentherapie war erlaubt, wenn das Wiederauftreten der Erkrankung mindestens 12 Monate nach Abschluss dieser Therapie stattfand.</p> <p>i. innerhalb von 2 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation</p> <p>j. innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung und bis zu 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p> <p>k. Die legale oder verschreibungspflichtige Verwendung von Marihuana und deren Derivaten zur Krebstherapie oder zur Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit Krebs war erlaubt.</p> <p>CD137: Cluster of Differentiation 137; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; HT: Hydroxytryptamin; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1 / L2: Programmed Cell Death Ligand 1 / 2; RANK: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin N^a = 304^b	Cisplatin + Gemcitabin N^a = 304^b
CA209-901		
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (10)	64 (9)
Geschlecht [w / m], %	22 / 78	23 / 77
Region, n (%)		
Europa	134 (44)	142 (47)
Asien	72 (24)	61 (20)
USA	19 (6)	21 (7)
Rest der Welt ^c	79 (26)	80 (26)
Zeit seit initialer Diagnose [Jahre], Median [Min; Max]	0,51 [0; 27,8]	0,36 [0; 23,9]
Lokalisation des Tumors bei Randomisierung, n (%)		
Harnblase	235 (77)	221 (73)
Ureter	22 (7)	29 (10)
Urethra	13 (4)	7 (2)
Nierenbecken	32 (11)	45 (15)
nicht berichtet	2 (< 1)	2 (< 1)
Tumorstadium bei Randomisierung, n (%)		
Metastasiert	261 (86)	269 (88)
lokal nicht resezierbar / nicht metastasiert	41 (13)	33 (11)
nicht berichtet	2 (< 1)	2 (< 1)
ECOG-PS, n (%)		
0	162 (53)	162 (53)
1	140 (46)	142 (47)
> 1	2 (< 1)	0 (0)
PD-L1-Status zu Baseline [CPS], n (%)		
≥ 1 %	112 (37)	109 (36)
< 1 %	192 (63)	195 (64)
Lebermetastasen, n (%)		
ja	62 (20)	62 (20)
nein	242 (80)	242 (80)
vorherige systemische Therapie, n (%)		
ja	88 (29)	68 (22)
nein	216 (71)	236 (78)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin N ^a = 304 ^b	Cisplatin + Gemcitabin N ^a = 304 ^b
Setting der vorherigen systemischen Therapie, n (%)		
adjuvante Therapie	54 (18)	40 (13)
neoadjuvante Therapie	29 (10)	22 (7)
bei metastasierter Erkrankung	3 (1)	1 (< 1)
nicht berichtet	5 (2)	6 (2)
Therapieabbruch, n (%) ^d	79 (26) ^e	131 (45)
Studienabbruch, n (%) ^f	23 (8) ^e	28 (10)
<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. Im Interventionsarm haben alle randomisierten Patientinnen und Patienten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten. Im Kontrollarm haben 288 (94,7 %) Patientinnen und Patienten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten.</p> <p>c. Rest der Welt umfasst Länder aus Südamerika und Australien</p> <p>d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben): Krankheitsprogression (7 % vs. 17 %), Unverträglichkeit der Studienmedikation (8 % vs. 8 %), Patientenwunsch (3 % vs. 6 %). Darüber hinaus haben 0 % vs. 5 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Es haben 74 % und 55 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.</p> <p>e. Die Angabe bezieht sich auf das Ende von Teil 1 der Therapie (Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin). Im Interventionsarm schließt sich an Teil 1 eine Monotherapie mit Nivolumab (Teil 2) an. Innerhalb der gesamten Behandlung (Teil 1 und Teil 2) haben 83 % der randomisierten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Behandlung bzw. 14 % der randomisierten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Studie abgebrochen.</p> <p>f. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben): Tod (5 % vs. 6 %)</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; 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>		

I Anhang B.2 Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben

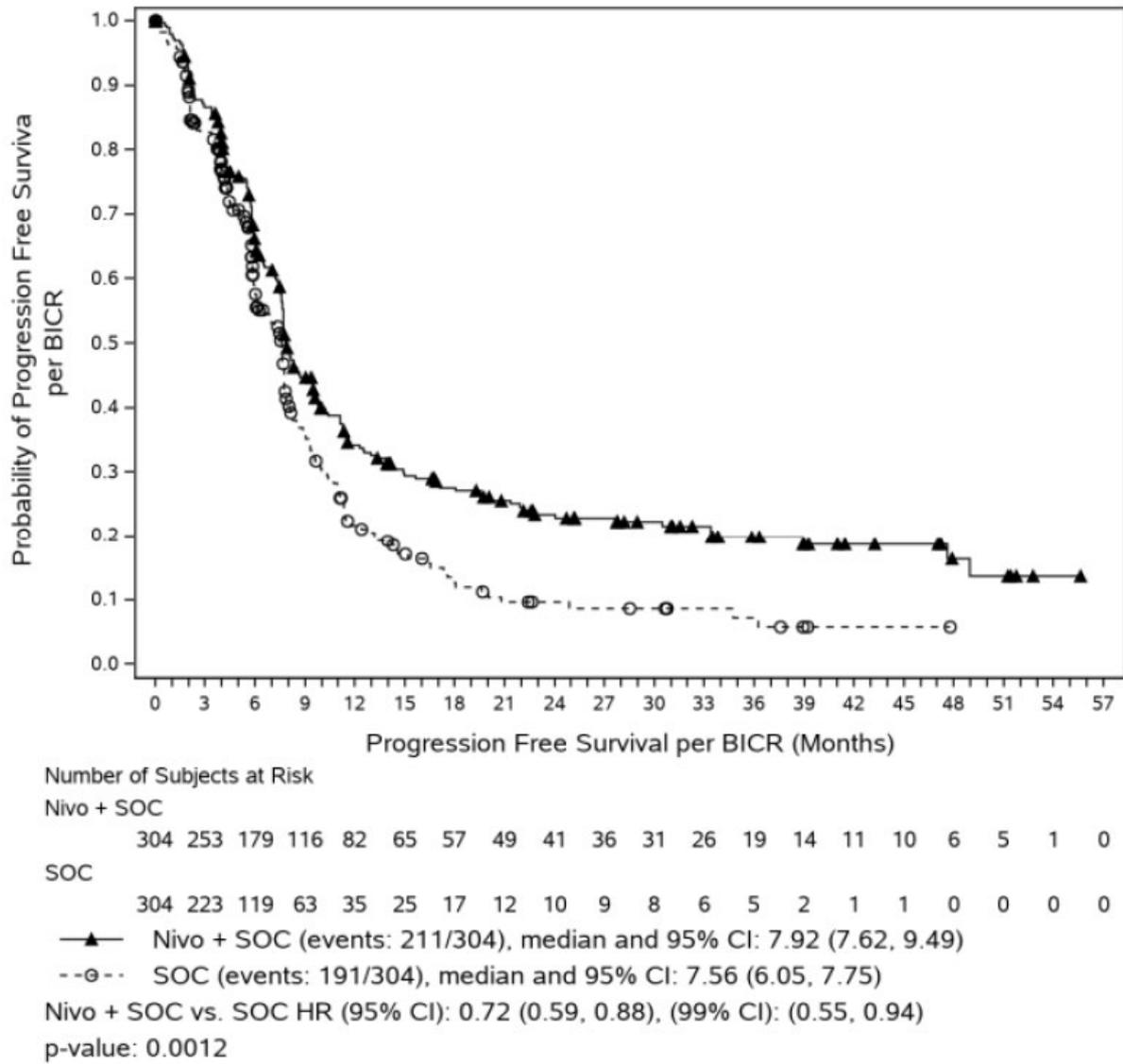


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt progressionsfreies Überleben, Studie CA209-901 (Datenschnitt: 23.06.2023)

I Anhang C 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 für 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. Wenn Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag.

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

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit einem anfänglichen Eastern Cooperative Oncology Group-(ECOG-)Performance-Status ≥ 2 , Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, Patienten mit 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.

Die 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 Y, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.14
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.17
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.17
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.18
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 Y, Abschnitt 3.3)....	II.19
II 2.1 Behandlungsdauer	II.19
II 2.2 Verbrauch.....	II.21
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.21
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.21
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.21
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.23
II 2.7 Versorgungsanteile	II.25
II 3 Literatur.....	II.26

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.18
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.23

II **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 3b (Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Progression)	II.11

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 Y, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Urothelkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab [1]. Demnach ist Nivolumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.

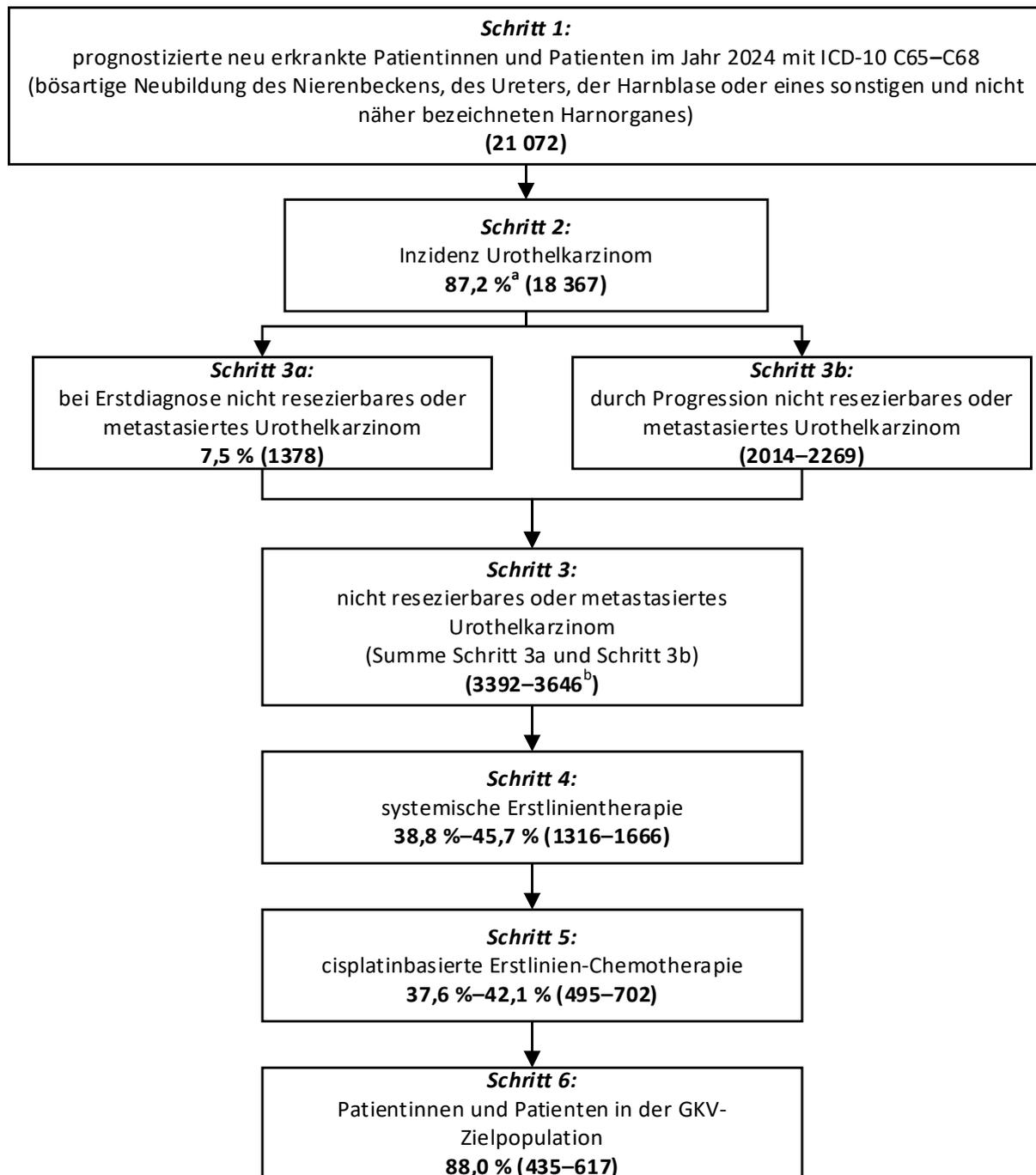
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten der Zielpopulation ein hoher Bedarf an wirksameren Optionen für die Erstlinientherapie, die insbesondere das Fortschreiten der Erkrankung und damit die Notwendigkeit einer Folgetherapie möglichst weit hinauszögern um schließlich das Gesamtüberleben zu verlängern.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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 beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU

b. Abweichung rundungsbedingt

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Prognostizierte neu erkrankte Patientinnen und Patienten im Jahr 2024 mit ICD-10-Codes C65 bis C68

Der pU prognostiziert die Anzahl der inzidenten Fälle mit einer bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans für das Jahr 2024. Dazu zieht er zunächst die alters- und geschlechtsspezifischen Fallzahlen der Inzidenz der Jahre 1999 bis 2019 jeweils mit den Codes C65 bis C68 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) aus seiner Datenbankabfrage (Datenstand: 13.09.2022) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) heran. Sofern in den Daten als Fallzahl „< 5“ angegeben war, nahm der pU für seine Berechnung eine Fallzahl = 5 an. Die Prognose erfolgte anschließend mittels linearer Regression der ZfKD-Daten stratifiziert nach den ICD-10-GM-Codes C65 bis C68 und Geschlecht. Die Summe der jeweiligen Strata ergibt für das Jahr 2024 eine Anzahl von 21 072 inzidenten Fällen (15 116 Männer und 5956 Frauen).

Schritt 2: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom

Unter denjenigen neu erkrankten Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 schätzt der pU die Anzahl derjenigen mit einem Urothelkarzinom. Hierfür ermittelt der pU zunächst Anteilswerte für das Urothelkarzinom innerhalb der Fälle mit jeweils bösartiger Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans (jeweils ICD-10-GM-Code C65 bis C68), die nachfolgend dargestellt sind:

- Nierenbecken (C65) und Ureter (C66): 89,3 % [2,3]
- Harnblase (C67): Männer 88,5 % und Frauen 87,7 % [4-11]
- sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68): 57,9 % [3,12]

Den Anteilswert für das Urothelkarzinom bei inzidenten Fällen mit den ICD-10-Codes C65 und C66 ermittelt der pU auf Basis der Publikationen von Busby et al. [2] und Visser et al. [3]. Bei der erstgenannten Publikation wurden in einer retrospektiven Analyse 474 Patientinnen und Patienten einer US-amerikanischen Universitätsklinik ermittelt, die dort zwischen den Jahren 1990 und 2004 wegen Tumorerkrankungen des Nierenbeckens bzw. Ureters behandelt wurden. Hierbei waren 16 Fälle nicht urethralen Ursprungs, sodass der pU im Umkehrschluss von 458 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom ausgeht. Visser et al. analysierten Daten aus dem Projekt „*Surveillance of rare cancer in Europe (RARECARE)*“ für die Jahre 1995 bis 2002. Das Projekt umfasst Krebsregisterdaten aus 64 europäischen Registern zur Bevölkerung in den 27 EU-Mitgliedstaaten. Insgesamt beobachteten Visser et al. 7215 Neuerkrankungen des Nierenbeckens bzw. Ureters, von denen 6403 ein Urothelkarzinom aufwiesen. Der pU ermittelt anhand der Anzahlen aus beiden Studien den oben genannten Anteilswert gewichtet nach der Größe der Studienpopulationen.

Analog geht der pU bei der Ermittlung eines gewichteten Anteilswertes für das Urothelkarzinom bei inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C68 vor, wobei er die entsprechenden Angaben zum einen erneut der Publikation von Visser et al. [3] entnimmt (419 Neuerkrankungen mit Urothelkarzinom von 665 Fällen mit Harnröhrenkarzinom) und zum anderen der Publikation von Swartz et al. [12]. Letztere ist eine Auswertung von Inzidenzangaben aus 9 US-amerikanischen Krebsregistern des National Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) der Jahre 1973 bis 2002 mit 888 Neuerkrankungen mit Urothelkarzinom von 1615 Fällen mit Harnröhrenkarzinom.

Für den Anteilswert des Urothelkarzinoms bei inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C67 zieht der pU Datenbankabfragen und Publikationen von denjenigen Landeskrebsregistern heran, denen sich Angaben ohne die zusätzlichen Codes D09.0 für Carcinoma in situ der Harnblase und D41.4 für Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Harnblase gemäß ICD-10 entnehmen lassen. Dies trifft laut pU auf Angaben von Krebsregistern aus den folgenden 8 Bundesländern mit entsprechenden Anteilswerten zu:

- Baden-Württemberg [4] (Männer: 67,1 %¹; Frauen: 64,1 %¹)
- Berlin [5] (Männer: 95,2 %¹; Frauen: 94,0 %¹)
- Brandenburg [6] (Männer: 93,6 %¹; Frauen: 91,1 %¹)
- Hessen [7] (92,3 %)
- Mecklenburg-Vorpommern [8] (92,2 %)
- Saarland (90,0 %) [9]
- Sachsen-Anhalt (84,6 %) [10]
- Thüringen (93,2 %) [11]

Der pU fasst diese Anteilswerte anhand eines arithmetischen Mittelwertes jeweils für Männer und Frauen zusammen.

Schließlich wendet der pU die Anteilswerte des Urothelkarzinoms auf die in Schritt 1 ermittelten lokalisations- und geschlechtsspezifischen Strata an und erhält als Ergebnis eine Anzahl von 18 367 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom als Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im

¹ Angabe bezieht sich auf Urothel- und Plattenepithelkarzinom zusammen, da sich laut pU der Quelle nur kombinierte Angaben entnehmen lassen

Stadium IV nach Union for International Cancer Control (UICC). Diese ermittelt er wiederum über 2 verschiedene Populationen:

- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung sich bei Erstdiagnose im Stadium IV befindet (Schritt 3a)
- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstdiagnose im Stadium I bis III im Krankheitsverlauf in das Stadium IV progrediert (Schritt 3b)

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom bei Erstdiagnose

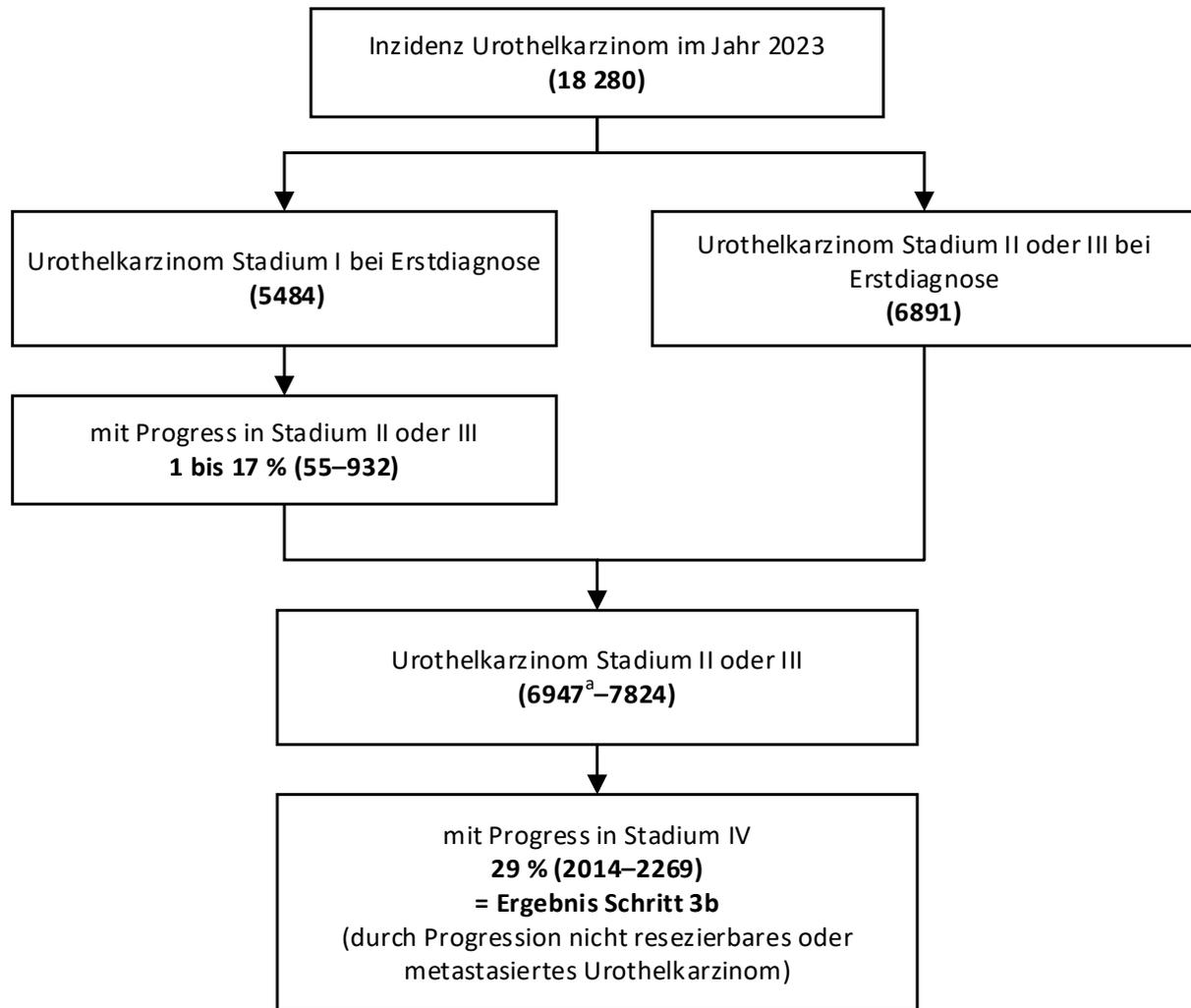
Der pU entnimmt aus 10 Landeskrebsregistern [7-10,13-18] geschlechtsspezifische Angaben für das Harnblasenkarzinom (ICD-10-Code C67) zur Verteilung der Krankheitsstadien nach UICC bei Erstdiagnose. Die Angaben der Krebsregister aus Bayern, Berlin, Brandenburg, Rheinland-Pfalz, Sachsen und Schleswig-Holstein umfassen Angaben zum Tumorstadium 0. In diesen Fällen bereinigt der pU die Angaben zur Stadienverteilung um dieses Tumorstadium, indem er diese Fälle gänzlich aus der Anteilwertberechnung der jeweiligen UICC-Stadien ausschließt. Er geht davon aus, dass dieses Tumorstadium die ICD-10-Codes D09.0 (Carcinoma in situ der Harnblase) und D41.4 (Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Harnblase) umfasst, die nicht für das Anwendungsgebiet relevant sind.

Über alle 10 Landeskrebsregister hinweg bildet der pU das arithmetische Mittel und erhält unter Einbezug von Fällen mit unbekanntem Stadium folgende Verteilung der Stadien bei Erstdiagnose: Unbekanntes Stadium: 24,8 %, Stadium I: 30,0 %, Stadium II: 24,4%, Stadium III: 13,3 % sowie Stadium IV: 7,5 %.

Durch Übertragung des Anteils für Stadium IV in Höhe von 7,5 % (Minimum: 2,6 % [Rheinland-Pfalz], Maximum: 11,1 % [Hessen]) auf die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom aus Schritt 2 ergeben sich 1378 Patientinnen und Patienten, die laut pU bei Erstdiagnose ein nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom aufweisen.

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Progression

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Progression über mehrere Teilschritte, die in Abbildung 2 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



a. Abweichung rundungsbedingt

Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 3b (Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Progression)

Neu erkrankte Patientinnen und Patienten in den Stadien I, II, und III bei Erstdiagnose im Jahr 2023

Der pU ermittelt zunächst analog zum Vorgehen in den Schritten 1 und 2 die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom für das Jahr 2023 ($n = 18\,280$). Auf diese Anzahl überträgt er anschließend die in Schritt 3a gewonnenen Anteile für die Stadien I bis III und ermittelt die folgenden Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den entsprechenden Stadien bei Erstdiagnose: Stadium I: 5484, Stadium II: 4460 und Stadium III: 2431.

Patientinnen und Patienten mit Progress von Stadium I in Stadium II oder III

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung innerhalb 1 Jahres von Stadium I in das Stadium II oder III progrediert. Den entsprechenden Anteilswert operationalisiert er über die Wahrscheinlichkeit für einen Progress nach einer transurethralen Resektion der Blase, da dies laut pU die potenziell kurative Standardtherapie beim Tumorstadium I darstellt. Hierzu entnimmt der pU einer Publikation von Sylvester et al. [19] eine Anteilsspanne von 1 % bis 17 %. Diese ermittelten Sylvester et al. anhand der Studienpopulationen von 7 Phase-III-Studien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), die Daten der Jahre 1979 bis 1989 umfassen. Für die Analyse wurden Daten von 2596 Patientinnen und Patienten ausgewertet, die nach einer transurethralen Resektion der Blase prophylaktische Behandlungen erhielten.

Der pU überträgt die ermittelte Anteilsspanne auf die Patientenzahl mit Stadium I bei Erstdiagnose (5484) und erhält als Ergebnis 55 bis 932 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung laut pU in Stadium II oder III progrediert.

Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit Stadium II oder III

Der pU bildet die Summe aus der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Stadium II oder III bei Erstdiagnose (n = 6891) und durch Progress (55 bis 932).

Progression von Stadium II oder III in Stadium IV

Schließlich ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung von Stadium II und III in das Stadium IV progrediert. Den Anteilswert operationalisiert er über die Wahrscheinlichkeit eines Progresses mit Metastasen nach radikaler Zystektomie. Hierzu erläutert der pU, dass dieser operative Eingriff die Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinomen in den Tumorstadien II und III (muskelinvasive Tumoren) darstelle. Den entsprechenden Anteilswert (29 %, Follow-up im Median 15,3 Jahre) entnimmt er einer Publikation von Mason et al. [20]. Analysiert wurden 2795 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Blase, bei denen an einer US-amerikanischen Universitätsklinik zwischen August 1971 und Februar 2016 eine radikale Zystektomie mit kurativer Absicht durchgeführt wurde.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Stadium II oder Stadium III (untere Grenze: 6947, obere Grenze 7824) multipliziert er mit dem Anteilswert von 29 % und weist als Ergebnis eine Anzahl von 2014 bis 2269 Patientinnen und Patienten mit Progress aus den Stadien II oder III in das Stadium IV aus.

Durch Zusammenführung der Schritte 3a und b resultieren in der Summe 3392 bis 3646² Patientinnen und Patienten in Schritt 3 (siehe Abbildung 1).

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie

Auf Basis von 2 Publikationen bildet der pU eine Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierten Urothelkarzinom, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

Untere Grenze

Den Anteilswert der unteren Grenze ermittelt der pU auf Basis einer Publikation von Richters et al. [21]. Darin wird von einer retrospektiven Kohortenstudie berichtet, in die Patientinnen und Patienten des landesweiten und bevölkerungsbasierten niederländischen Krebsregisters eingeschlossen wurden, deren metastasiertes Urothelkarzinom der Blase zwischen den Jahren 2016 und 2019 diagnostiziert wurde. Dies traf auf 1041 Patientinnen und Patienten des Registers zu, von denen insgesamt 404 (rund 38,8 %) Patientinnen und Patienten eine systemische Erstlinientherapie (Chemotherapie oder Immuntherapie) erhielten. Multipliziert mit der Patientenzahl aus Schritt 3 ergibt dies eine Anzahl von 1316 Patientinnen und Patienten für die untere Grenze.

Obere Grenze

Den Anteilswert der oberen Grenze entnimmt der pU einer Publikation von Bilen et al. [22]. In der retrospektiven Kohortenstudie wurden Abrechnungsdaten von Medicare zum US-amerikanischen Versorgungskontext herangezogen. Eingeschlossen wurden insbesondere Patientinnen und Patienten mit einem dokumentierten metastasierten Urothelkarzinom im Zeitraum zwischen dem 01.01.2015 und 30.06.2019 sowie einem Vorbeobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten. Von 18 888 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trafen auf 8630 (45,7 %) die Studienkriterien einer systemischen Erstlinientherapie (Chemotherapie oder Immuntherapie) zu. Der pU multipliziert diesen Anteilswerts mit der Patientenzahl aus Schritt 3 und erhält im Ergebnis eine Anzahl von 1666 Patientinnen und Patienten für die obere Grenze.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit cisplatinbasierter Erstlinien-Chemotherapie

Den beiden Publikationen aus Schritt 4 entnimmt der pU eine Anteilsspanne von 37,6 % (Bilen et al. [22]) und 42,1 % (Richters et al. [21]) für Patientinnen und Patienten mit einer cisplatinbasierten Erstlinien-Chemotherapie von denjenigen mit einer systemischen Erstlinientherapie. Multipliziert mit der Patientenzahl aus Schritt 4 ergibt dies eine Anzahl von 495 bis 702 Patientinnen und Patienten.

² Abweichung rundungsbedingt

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,0 % [23,24] ermittelt der pU eine Anzahl von 435 bis 617 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Durch das methodische Vorgehen des pU ist insgesamt von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden nachfolgend beschrieben.

Zu Schritt 2: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom

Für die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom an den neu Erkrankten mit Harnblasenkarzinom (Code C67) gibt der pU an, nur diejenigen Krebsregister heranzuziehen, denen sich Angaben ohne die zusätzlichen Codes D09.0 für Carcinoma in situ der Harnblase und D41.4 für Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Harnblase entnehmen lassen und zieht dabei unter anderem Angaben des Landeskrebsregisters Baden-Württembergs heran. Laut der entsprechenden Quelle wurden die eben genannten Codes jedoch eingeschlossen [4]. Hierzu ist anzumerken, dass die vom pU entnommenen Anteilswerte für Baden-Württemberg (Männer: 67,1 %, Frauen: 64,1 %) im Vergleich zu den Anteilswerten aus den 7 weiteren Bundesländern auffallend niedrig sind (Spanne: 84,6 % Männer und Frauen zusammen [Sachsen-Anhalt] [10] bis 95,2 % bei Männern und 94 % bei Frauen [Berlin] [5]). Insgesamt liegt der Anteilswert ohne die Angabe aus Baden-Württemberg nach eigenen Berechnungen entsprechend etwas höher (Männer: 91,6 % statt 88,5 %, Frauen: 91,1 % statt 87,7 %).

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom

Die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom über die Patientengruppe im Stadium IV bei Erstdiagnose (3a) zuzüglich derjenigen mit einem Progress nach Erstdiagnose im Stadium I bis III (3b) ist insgesamt – wie vom pU angemerkt – mit Unsicherheit verbunden, da das für das Anwendungsgebiet relevante nicht resezierbare Urothelkarzinom bei Erstdiagnose auch ein früheres Stadium als IV nach UICC aufweisen könnte.

Zu Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom bei Erstdiagnose

Der pU schließt für die Berechnung des Anteilswerts auch Patientinnen und Patienten in die Grundgesamtheit ein, für die gemäß der herangezogenen Landeskrebsregister keine Angaben zum UICC-Stadium verfügbar sind. Dies führt in der oberen Grenze tendenziell zu einer Unterschätzung der Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit Stadium IV und den

weiteren Stadien I bis III, die im Rahmen der Berechnung der Patientinnen und Patienten mit Progression in Schritt 3b herangezogen werden.

Durch die Angabe einer Spanne für das relevante Stadium mithilfe von Auswertungen, die zum einen die Fälle mit unbekanntem Stadium umfassen und zum anderen diese Fälle ausschließen, könnte in diesem Berechnungsschritt der Unsicherheit besser Rechnung getragen werden.

Ohne Berücksichtigung der Fälle mit unbekanntem Stadium erhält man auf Basis der Quellen des pU für das Stadium IV einen Anteilswert in Höhe von rund 10 %. Dies liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie die im zuletzt erschienenen Bericht des RKI „Krebs in Deutschland für 2019 / 2020“ berichteten Anteilswerte für Stadium IV des Harnblasenkarzinoms (ausschließlich Fälle mit gültigen Werten); Frauen: 13 %, Männer: 10 % [25].

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Anteile für Stadium IV des Harnblasenkarzinoms (ausschließlich Fälle mit gültigen Werten) gemäß dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2015 / 2016“ [26], die im Verfahren zu Avelumab aus dem Jahr 2021 in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind) [27] herangezogen wurden, deutlich höher liegen. Die vom pU herangezogenen Daten sind jedoch vorzuziehen, da sie den aktuelleren Datenstand abbilden.

Zu Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Progression

Die vom pU herangezogene Anteilswertspanne (1 % bis 17 %) für Patientinnen und Patienten mit Progress des Urothelkarzinoms von Stadium I in Stadium II oder III aus der Publikation von Sylvester et al. [19] bezieht sich auf das Progressionsrisiko nach 1 Jahr. Es sind jedoch auch Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, deren Erkrankung nach einem längeren Zeitraum in die entsprechenden Stadien progrediert. Derselben Quelle sind auch Angaben für die 5-Jahres-Progression zu entnehmen (6 % bis 45 %). Des Weiteren liegen dem vom pU herangezogenen Anteilswert der unteren Grenze für das Progressionsrisiko neben Patientinnen und Patienten mit Stadium I auch Patientinnen und Patienten mit einer Erkrankung im Tumorstadium 0 zugrunde. Hierzu ist anzumerken, dass die Studie sich auf die Versorgungssituation der Jahre 1979 bis 1989 bezieht und Sylvester et al. in ihrer im Jahr 2006 veröffentlichten Publikation bereits anmerken, dass die ermittelten Progressionsrisiken eher überschätzt sind angesichts aktuellerer klinischer Praktiken [19].

Zudem ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass Patientinnen und Patienten, deren Tumor zunächst nicht invasiv ist und mit einem anderen ICD-10-Code codiert wird (Code D09.0 für Carcinoma in situ der Harnblase sowie Code D41.4 für Neubildungen unsicheren oder

unbekanntes Verhalten der Harnblase), einen Progress zu einer invasiven Form des Tumors erleiden können. Es bleibt unklar, ob mit den herangezogenen Daten sämtliche dieser Patientinnen und Patienten bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt sind.

Zu den Schritten 4 und 5: Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie und cisplatinbasierter Erstlinien-Chemotherapie

Die Publikationen von Bilen et al. und Richters et al., die der pU in den Schritten 4 und 5 heranzieht, beziehen sich auf den US-amerikanischen und niederländischen Versorgungskontext. Es ist unklar, inwiefern die ermittelten Anteilswerte in diesen Ländern auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Zusätzlich entstehen in einigen Herleitungsschritten Unschärfen. Zum Beispiel werden Anteilswerte ausschließlich über Auswertungen mit Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) gewonnen und anschließend auf die Fälle mit ICD-10 C65 bis C68 übertragen, siehe Schritt 2 und 3.

Einordnung im Vergleich zu einem früheren Verfahren

Es erfolgt ein Abgleich mit dem Verfahren zu Avelumab aus dem Jahr 2021 [27,28] mit einem zwar ähnlichen, in Teilen aber abweichenden Anwendungsgebiet (Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind). Aufgrund der in Teilen abweichenden Anwendungsgebiete kann die vorliegende Bewertung nur im Hinblick auf einzelne Schritte gegenüber dem Verfahren zu Avelumab eingeordnet werden. Das Vorgehen des pU im vorliegenden Verfahren zur Schätzung der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren (im Verfahren zu Avelumab: lokal fortgeschritten) oder metastasierten Urothelkarzinom (Schritt 3) erscheint adäquater zu sein. In beiden Verfahren wird dieser Schritt operationalisiert über Patientinnen und Patienten mit Stadium IV bei Erstdiagnose (Schritt 3a) oder mit Stadium IV durch Progression (Schritt 3b). Dabei liegt der im vorliegenden Verfahren ermittelte Anteilswert für Schritt 3a mit 7,5 % deutlich näher an den entsprechenden Angaben (Frauen: 13 %, Männer: 10 %) aus dem RKI-Bericht für die Jahre 2019 / 2020 mit aktuelleren Datenständen im Vergleich zu den ermittelten 25,6 % auf Basis des RKI-Berichtes für die Jahre 2015 / 2016. Des Weiteren geht der pU im vorliegenden Verfahren differenzierter vor bei der Schätzung der Patientinnen und Patienten mit Progression (Schritt 3b). Auch das Vorgehen des pU im vorliegenden Verfahren zur Bestimmung der Patientenpopulation mit einer cisplatinbasierten systemischen Erstlinientherapie (Schritt 4 und Schritt 5) wird als angemessener angesehen. Während im vorliegenden Verfahren die Patientenpopulation zunächst auf diejenigen mit einer systemischen Erstlinientherapie eingegrenzt wird (Schritt 4), bevor die weitere Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit cisplatinbasierter Erstlinien-Chemotherapie erfolgt, fehlt dieser Schritt im Verfahren zu Avelumab gänzlich. Weiterhin umfasst das Anwendungsgebiet

von Avelumab Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie wohingegen das vorliegende Anwendungsgebiet eine Patientenpopulation umfasst, die eine cisplatinbasierte Erstlinien-Chemotherapie erhalten.

Insgesamt ergibt sich somit zwar ein angemesseneres methodisches Vorgehen im vorliegenden Verfahren. Die vom pU angesetzten Anteilswerte aus der ausgewählten Literatur in einzelnen Berechnungsschritten (Schritte 2 und 3) führen aber dennoch zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt die zukünftige Prävalenz und Inzidenz des Urothelkarzinoms anhand der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (Code C67) im Zeitraum von 2004 bis 2019 bzw. der Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (Codes C65 bis C68) im Zeitraum von 1999 bis 2019 unter Verwendung von Daten des ZfKD [29,30]. Mittels linearer Regression schreibt der pU die beobachteten Trends für die nächsten 5 Jahre fort, die für die 5-Jahres-Prävalenz eine leichte Abnahme ergibt und für die Inzidenz eine leichte Zunahme.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (Erstlinientherapie)	435–617	Bei der vom pU angegebenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist von einer Unterschätzung auszugehen, insbesondere weil <ul style="list-style-type: none">▪ die Ermittlung der Anteilswerte der UICC-Stadien Fälle mit unbekanntem Stadium umfasst und▪ der Progressionsanteil der oberen Grenze bei Stadium I zu Stadium II oder III auch höher liegen kann.

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 Y, Abschnitt 3.3)

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

Der pU ermittelt sowohl für die zu bewertende Therapie (Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin sowie nachfolgende Nivolumab-Monotherapie) als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie) Kosten für das 1. und 2. Behandlungsjahr, die im Folgenden bewertet werden.

II 2.1 Behandlungsdauer

Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von Nivolumab-Monotherapie

Laut Fachinformation [1] wird Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen verabreicht. Der pU setzt 4 bis 6 Zyklen an. Als Begründung führt er an, dass dies einer durchschnittlichen Zyklusanzahl für die Chemotherapie in der klinischen Praxis entspricht. In der Zulassungsstudie von Nivolumab schlossen knapp 75 % der Patientinnen und Patienten die vollen 6 Zyklen einer Kombinationschemotherapie mit Nivolumab ab (siehe Modul 4). Der vom pU zusätzlich herangezogenen Literatur [31,32] lässt sich nicht entnehmen, dass eine Zyklusanzahl von 4 eine Untergrenze in der klinischen Praxis abbildet.

Laut Fachinformation beträgt die Zykluslänge der Kombinationstherapie 3 Wochen [1]. Nivolumab und Cisplatin werden jeweils an 1 Tag, Gemcitabin an 2 Tagen eines Zyklus verabreicht (siehe dazu auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1]). Dies legt der pU korrekt zugrunde.

Laut Fachinformation [1] erfolgt die nachfolgende Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie mit einer Dosis von 240 mg alle 2 Wochen oder einer Dosis von 480 mg alle 4 Wochen. Die Behandlung mit Nivolumab soll laut Fachinformation bis zur Progression der Erkrankung, bis zu nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate ab der 1. Dosis fortgesetzt werden, je nachdem, was zuerst eintritt. Der pU veranschlagt eine Behandlungsdauer von insgesamt 2 Jahren, die sowohl die Kombinationstherapie von Nivolumab mit Cisplatin und Gemcitabin als auch die sich anschließende Nivolumab-Monotherapie umfasst. Dabei rundet

er zum Behandlungsende des 2. Jahres den letzten Zyklus zu einem vollständig abgeschlossenen Zyklus ab. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie

Der pU legt für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin eine Behandlungsdauer von 4 bis 6 Zyklen zugrunde. Laut Fachinformation von Avelumab (Abschnitt 5.1) [33] wurden Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom in die Zulassungsstudie von Avelumab eingeschlossen, deren Erkrankung unter 4 bis 6 Zyklen einer platinbasierten Erstlinien-Induktionschemotherapie nicht fortgeschritten war. Darauf basierend ist die Veranschlagung von 4 bis 6 Zyklen des pU nachvollziehbar.

Laut pU beträgt die Zykluslänge der Kombinationstherapie von Cisplatin und Gemcitabin in Anlehnung an die klinische Praxis 21 Tage, innerhalb derer Cisplatin 1-mal und Gemcitabin 2-mal gegeben wird. Davon abweichend wird gemäß Fachinformation von Gemcitabin die Kombinationstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Harnblasenkarzinom anhand eines 28-tägigen Zyklus angewendet, bei dem Cisplatin 1-mal und Gemcitabin 3-mal verabreicht wird [34].

Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen ein behandlungsfreies Intervall zwischen der Kombinationschemotherapie und der Erhaltungstherapie mit Avelumab von 4 bis 10 Wochen in Anlehnung an die Zulassungsstudie von Avelumab [35]. Es wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die 4 bis 6 Zyklen der Kombinationschemotherapie (Cisplatin und Gemcitabin) und danach zunächst für einen Zeitraum von 4 bis 10 Wochen beginnend ab der letzten Dosis von Gemcitabin an Tag 8 keine Behandlung erhielten [35]. Da in der Fachinformation von Avelumab kein Zeitraum zwischen dem Abschluss der Kombinationschemotherapie und dem Behandlungsbeginn mit Avelumab spezifiziert ist [33], ist nicht auszuschließen, dass in der Versorgungspraxis ein patientenindividueller abweichender behandlungsfreier Zeitraum zwischen diesen Therapien auftritt.

Die Behandlung mit Avelumab (Dosis von 800 mg alle 2 Wochen) sollte laut Fachinformation fortgesetzt werden bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung von der Patientin bzw. von dem Patienten nicht mehr vertragen wird [33]. Der pU legt über das gesamte 1. Jahr die Behandlung mit Avelumab zugrunde abzüglich des Zeitraums für die zuvor verabreichte Kombinationschemotherapie und des veranschlagten behandlungsfreien Zeitraums. Zudem berücksichtigt er eine Behandlungsdauer über das gesamte 2. Jahr für Avelumab. Da in der Fachinformation [33] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, werden diese Angaben zur Behandlungsdauer bewertet, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dabei ist Folgendes anzumerken: Der pU legt für das 2. Behandlungsjahr 26 Zyklen zugrunde. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1

Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine geringfügig höhere Anzahl an Behandlungstagen (26,1) pro Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab (sowohl bei der Kombinations- als auch bei Monotherapie) und von Cisplatin und Gemcitabin in der Kombination mit Nivolumab entsprechen der Fachinformation (siehe auch Abschnitt 5.1) [1].

Der Verbrauch von Cisplatin und Gemcitabin im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und von Avelumab in der Erhaltungstherapie entspricht jeweils pro Gabe der Fachinformation von Gemcitabin [34] bzw. von Avelumab [33]; zur Zykluslänge der Kombinationschemotherapie und Häufigkeit der Gabe von Gemcitabin siehe Abschnitt II 2.1.

Der Verbrauch von Cisplatin und Gemcitabin richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [36] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab, Cisplatin, Gemcitabin und Avelumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt Kosten in Höhe von 100,00 € pro Gabe eines Wirkstoffs für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatika bzw. mit monoklonalen Antikörpern an. Die dadurch ermittelten Kosten des pU sind plausibel. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [37,38].

Laut Fachinformation von Avelumab [33] ist vor den ersten 4 Infusionen eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Der pU berücksichtigt diese Kosten nicht.

Zudem können für Nivolumab und Avelumab unterschiedliche Kosten für die Überwachung verschiedener (Blut-)Parameter und für die Verabreichung der Infusionen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin sowie der nachfolgenden Nivolumab-Monotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in

Höhe von 80 412,88 € bis 83 163,64 € für das 1. Jahr und 74 245,50 € bis 78 213,34 € für das 2. Jahr. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten sind unter Zugrundelegung von 4 bis 6 Zyklen der Kombinationstherapie nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Es können Kosten zur Überwachung verschiedener (Blut-)Parameter und für die Verabreichung der Infusionen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.

Für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 47 207,19 € bis 65 151,93 € für das 1. Jahr und 84 471,92 € für das 2. Jahr. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Kosten des 1. Jahres sind bei einem 21-tägigen Zyklus für Cisplatin mit Gemcitabin plausibel. Bei einer längeren Zyklusdauer von 28 Tagen in Anlehnung an die Fachinformation [34] entstehen geringere Kosten für das 1. Behandlungsjahr. Die Kosten für das 2. Jahr sind plausibel bei der vom pU zugrunde gelegten vollständig abgeschlossenen Zyklusanzahl. Bei Berechnung der Anzahl Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet liegen die Kosten etwas höher. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Es können Kosten für eine Prämedikation, zur Überwachung verschiedener (Blut-)Parameter und für die Verabreichung der Infusionen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (Erstlinientherapie)	1. Jahr 77 812,88 bis 79 053,64 2. Jahr 72 995,50 bis 75 915,32	0	1. Jahr 2600 bis 4110 2. Jahr 1250 bis 2590	1. Jahr 80 412,88 bis 83 163,64 2. Jahr 74 245,50 bis 78 213,34 ^b	Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind unter Zugrundelegung von 4 bis 6 Zyklen der Kombinationstherapie nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Es können Kosten zur Überwachung verschiedener (Blut-)Parameter und für die Verabreichung der Infusionen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (Erstlinientherapie)	1. Jahr 44 097,19 bis 62 041,93 2. Jahr 81 871,92	0	1. Jahr 2810 bis 3410 2. Jahr 2600	1. Jahr 47 207,19 bis 65 151,93 ^c 2. Jahr 84 471,92	Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe für das 1. Jahr sind bei einer vom pU veranschlagten Zyklusdauer von 21 Tagen für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin plausibel. Die Kosten für das 2. Jahr sind bei der vom pU zugrunde gelegten vollständig abgeschlossenen Zyklusanzahl plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Es können Kosten für eine Prämedikation, zur Überwachung verschiedener (Blut-)Parameter und für die Verabreichung der Infusionen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.
<p>a. Angaben des pU; teilweise eigene Berechnung unter Addition der Angaben des pU</p> <p>b. Dargestellt sind die niedrigsten und höchsten Jahrestherapiekosten anhand der Addition der Arzneimittelkosten mit den entsprechenden Kosten gemäß Hilfstaxe. Die höchstmöglichen Jahrestherapiekosten (78 213,34 €) beinhalten Arzneimittelkosten in Höhe von 75 623,34 € und die entsprechenden Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 2590 €. Die Addition der höchstmöglichen Arzneimittelkosten (75 915,32 €) und die entsprechenden Kosten gemäß Hilfstaxe (1300 €) liegen innerhalb der ausgewiesenen Spanne zu den Jahrestherapiekosten.</p> <p>c. Dargestellt sind die niedrigsten und höchsten Jahrestherapiekosten anhand der Addition der Arzneimittelkosten mit den entsprechenden Kosten gemäß Hilfstaxe (44 097,19 € + 3110 € bzw. 62 041,93 € + 3110 €).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert unter anderem individuelle Nutzen-Risiko-Abwägungen der Patientinnen und Patienten und Therapieabbrüche, die den Versorgungsanteil beeinflussen. Seinen Angaben zufolge lässt sich nicht quantifizieren, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten sein wird, die Nivolumab erhalten.

Der pU erwartet, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin im ambulanten Bereich (uro-onkologisch tätige Praxen oder Klinikambulanzen) erhalten wird.

II 3 Literatur

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

1. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2015.
2. Busby JE, Brown GA, Tamboli P et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: A single-center experience. *Urology* 2006; 67(3): 518-523.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.09.010>.
3. Visser O, Adolfsson J, Rossi S et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48(4): 456-464. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.031>.
4. Krebsregister Baden-Württemberg. Histologische Häufigkeitsverteilung (ohne DCO-Fälle) in Baden-Württemberg 2021 Harnblase (ICD-10 C67, D09.0, D41.4). Datenstand: 01.06.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.krebsregister-bw.de/CARESS/index.html#/diagnoses/tumordata/histology-groups>.
5. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin. Histologie 2021 - Harnblase (C67) Alle in Berlin onkologisch versorgte Personen Datenstand: 19.05.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://kkrbb.de/wp-content/uploads/bob-kkrbb-be-iframe/index.html#/diag/sum/>.
6. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin. Histologie 2021 - Harnblase (C67) Alle in Brandenburg onkologisch versorgte Personen. Datenstand: 19.05.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://kkrbb.de/wp-content/uploads/bob-kkrbb-bb-iframe/index.html#/diag/sum/>.
7. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2023 Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2020 [online]. 2023 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://hessisches-krebsregister.de/media/krebsbericht2023.pdf>.
8. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern; Diagnosejahre 2008-2018 [online]. 2021 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://www.kkr-mv.de/download/1987/>.
9. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen. Harnblasenkarzinom (C67) Datenstand: 12.07.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://krebsregister.saarland.de/wp-content/uploads/daten_auswertungen_veroeffentlichungen/ergebnisse_auswertungen/2022-09-30/2022_09_08_C67_epidemiologischer_bericht_klinische_kennzahlen_krebsregister_saarland.xlsx.

10. Klinisches Krebsregister Sachsen-Anhalt. 2021 Jahresbericht, Diagnosejahr 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.kkr-lsa.de/fileadmin/user_upload/krebsregister/pagecontent/Datenauswertung/Jahresbericht_2021_Langversion.pdf.
11. Klinisches Krebsregister Thüringen. Klinisches Krebsregister Thüringen - Jahresbericht 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://cloud.krebsregister-thueringen.de/s/gzA7w68GnF3ePJG>.
12. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology* 2006; 68(6): 1164-1168. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.08.1057>.
13. Radespiel-Tröger M, Hakimhashemi A, Lovric A et al. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters, Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019 [online]. 2023 [Zugriff: 25.09.2023]. URL: https://www.bestellen.bayern.de/shoplink/igl_ges_00114.htm.
14. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin. UICC-Stadium 2021 - Harnblase (C67) Alle in Berlin onkologisch versorgte Personen. Datenstand: 19.05.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://kkrbb.de/wp-content/uploads/bob-kkrbb-be-iframe/index.html#/diag/tumor/>.
15. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin. UICC-Stadium 2021 - Harnblase (C67) Alle in Brandenburg onkologisch versorgte Personen. Datenstand: 19.05.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://kkrbb.de/wp-content/uploads/bob-kkrbb-bb-iframe/index.html#/diag/sum/>.
16. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2022/23 [online]. 2023 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2023/KRB2022_Webversion_01.pdf.
17. Gemeinsame Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2011 – 2020 [online]. 2022 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user_upload/dokumente/auswertungen/2022-07-06_Jahresbericht_KKR_Sachsen.pdf.
18. Krebsregister Schleswig-Holstein. UICC-Stadien in Schleswig-Holstein 2022 Harnblase (ICD-10 C67, D09.0, D41.4). Datenstand: 18.07.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/iWOB/index.html#/diagnoses/tumordata/uicc>.

19. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur Urol* 2006; 49(3): 466-477. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031>.
20. Mason J, Hasnain Z, Miranda G et al. Prediction of Metastatic Patterns in Bladder Cancer: Spatiotemporal Progression and Development of a Novel, Web-based Platform for Clinical Utility. *European Urology Open Science* 2021; 32: 8-18. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.07.006>.
21. Richters A, Boormans JL, van der Heijden MS et al. Overall Survival of Patients Receiving Cisplatin or Carboplatin for Primary Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Dutch Nationwide Cohort Study. *European Urology Focus* 2022; 8(4): 995-1002. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.08.009>.
22. Bilen MA, Robinson SB, Schroeder A et al. Clinical and Economic Outcomes in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-Line Systemic Treatment (the IMPACT UC I Study). *Oncologist* 2023; 28(9): 790-798. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad174>.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-April 2024 - Stand: 2. Mai 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 23.05.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_April_2024_.pdf.
24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht am 30.09.2023 (Quartalszahlen). Stand: 21. Dezember 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
25. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
26. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avelumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-23_avelumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

28. Merck Serono, Pfizer Pharma. Avelumab (Bavencio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/658/#dossier>.
29. Bristol-Myers Squibb. Excel-Modell zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet "Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin" in der Nutzenbewertung von Nivolumab (OPDIVO) [unveröffentlicht]. 2024.
30. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. Letzte Aktualisierung: 13.09.2022 [online]. 2023 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
31. Als AB, Sengelov L, Von Der Maase H. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? Acta Oncol 2008; 47(1): 110-119. <https://doi.org/10.1080/02841860701499382>.
32. Sonpavde GP, Mariani L, Lo Vullo S et al. Impact of the Number of Cycles of Platinum Based First Line Chemotherapy for Advanced Urothelial Carcinoma. J Urol 2018; 200(6): 1207-1214. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.07.035>.
33. Merck Europe. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2017.
34. AqVida. Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation; Stand: 12/2023 [online]. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>.
35. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2020; 383(13): 1218-1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>.
36. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
37. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.