

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. Oktober 2024

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

**Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin
(Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert)**

**veröffentlicht am 1. Oktober 2024
Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1081
IQWiG Bericht Nr. 1857**

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

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) ist ein weiteres Verfahren zum fortgeschrittenen Urothelkarzinom. Nivolumab ist zugelassen in Kombination mit Cisplatin / Gemcitabin zur Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulation	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Cisplatin + Gemcitabin, bei progressionsfreien Pat. gefolgt von Avelumab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Der G-BA hat die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, bei progressionsfreien Pat. gefolgt von Avelumab. Das entspricht dem bisherigen Therapiestandard bei Pat., die für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind. Dieser Standard hat sich aktuell durch die Zulassung von Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab geändert.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie Check-Mate 901 zum Vergleich von Nivolumab / Cisplatin / Gemcitabin vs Cisplatin / Gemcitabin.
- Die Hinzunahme von Nivolumab führte zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) und der Gesamtüberlebenszeit (ÜLZ).
- Die Rate unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 wurde durch Nivolumab gesteigert, vor allem durch immunvermittelte Nebenwirkungen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 bei Arzneimitteln mit nicht-kurativem Therapieanspruch erhält Nivolumab auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch): 2

Die Immunchemotherapie mit Nivolumab in Kombination mit Cisplatin / Gemcitabin ist eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums in der Erstlinientherapie, insbesondere bei Pat., die für eine Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab nicht geeignet sind.

2. Einleitung

Das Urothelkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. Männer sind dreimal öfter als Frauen betroffen, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Urothelkarzinome machen über 90% aller Harnblasenkarzinome aus. Man unterscheidet zwischen den Urothelkarzinomen des unteren und des oberen Harntrakts. Die häufigste Manifestationsform ist das oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase. Risiken sind lokale Rezidive und die Entwicklung eines höheren Stadiums. Beim muskelinvasiven lokalisierten Urothelkarzinom der Harnblase ist die Behandlung multimodal mit optimaler Pat.-orientierter Zystektomie und der Option einer perioperativen Systemtherapie oder trimodalen Therapie. Bei resektablen muskelinvasiven Urothelkarzinomen ergibt sich als neue Option eine postoperative Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren.

Bei metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie indiziert.

3. Stand des Wissens

Früherer Standard in der Primärtherapie des Urothelkarzinoms der Harnblase im nicht resektablen oder metastasierten Stadium bei für eine Platin-basierte Therapie geeigneten Pat. war die Chemotherapie mit Cisplatin / Gemcitabin über 4-6 Zyklen. Dieser Standard wurde im Jahr 2021 ergänzt durch eine anschließende Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Avelumab bei progressionsfreien Pat. [3].

Eine aktuelle Erweiterung der Therapieoptionen ist der Einsatz des Antikörperkonjugates Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab. Die Daten der Phase III Studie EV-302/KEYNOTE-A39 zeigten für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung in der Wirksamkeit im Vergleich zur Chemotherapie [4]. Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu dieser Kombination wurde am 1. Oktober 2024 eröffnet.

Daten zum Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin / Gemcitabin in der Erstlinientherapie des nicht resektablen oder metastasierten Urothelkarzinoms sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Nivolumab in der Therapie des nicht resektablen / metastasierten Urothelkarzinoms

Studie ¹	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² HR ³	PFÜ ⁴ HR ³	ÜL ⁵ HR ³
CheckMate 901 [5]	Urothelkarzinom, nicht resektabel oder metastasiert	Cisplatin, Gemcitabin	Cisplatin, Gemcitabin + Nivolumab	60 8	43,1 vs 57,6 ⁵ p = 0,0003	7,6 vs 7,9 0,72 ⁷ p = 0,0012	18,9 vs 21,7 0,778 p = 0,0171

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, gefolgt von Avelumab bei Pat. ohne Progression. Das entspricht dem bisherigen Standard bei Pat., die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie Checkmate 901 (CA209-901) zum Vergleich von Cisplatin / Gemcitabin + Nivolumab vs Cisplatin / Gemcitabin. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Der zweite Datenschnitt erfolgte am 23. Juni 2023.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Endpunkt bei Pat. mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden koprimären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Nivolumab signifikant verlängert (HR 0,778; Median 2,8 Monate). Nach 24 Monaten lag die Überlebensrate unter Nivolumab bei **46,9%** vs **40,7%** im Kontrollarm.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war der weitere koprimäre Endpunkte der Zulassungsstudie. Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab (HR 0,72; Median 0,3 Monate).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate lag unter Nivolumab bei **57,6%** vs **43,1%** im Kontrollarm, die Rate kompletter Remissionen bei **21,7%** vs **11,8%** im Kontrollarm.

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

Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. In den Skalen zur körperlichen Funktion und zur Rollenfunktion zeigten sich Unterschiede zugunsten von Nivolumab für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten im Nivolumab-Arm häufiger als im Kontrollarm auf, **61,8%** vs **51,7%**. Der Unterschied ist vor allem durch immunvermittelte Nebenwirkungen wie Hypothyreose bedingt. Eine gute Übersicht ergibt die Zusammenfassung aus der Primärpublikation, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [5]

Table 3. Treatment-Related Adverse Events.*

Adverse Event	Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin (N=304)		Gemcitabine–Cisplatin Alone (N=288)	
	Any Grade	Grade ≥3†	Any Grade	Grade ≥3†
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	296 (97.4)	188 (61.8)	267 (92.7)	149 (51.7)
Anemia	174 (57.2)	67 (22.0)	137 (47.6)	51 (17.7)
Nausea	142 (46.7)	1 (0.3)	138 (47.9)	3 (1.0)
Neutropenia	93 (30.6)	57 (18.8)	86 (29.9)	44 (15.3)
Decreased neutrophil count	75 (24.7)	44 (14.5)	60 (20.8)	32 (11.1)
Fatigue	74 (24.3)	6 (2.0)	69 (24.0)	4 (1.4)
Decreased appetite	68 (22.4)	4 (1.3)	45 (15.6)	1 (0.3)
Decreased platelet count	66 (21.7)	23 (7.6)	43 (14.9)	14 (4.9)
Decreased white-cell count	64 (21.1)	30 (9.9)	40 (13.9)	11 (3.8)
Vomiting	55 (18.1)	4 (1.3)	48 (16.7)	6 (2.1)
Asthenia	47 (15.5)	3 (1.0)	46 (16.0)	5 (1.7)
Thrombocytopenia	45 (14.8)	20 (6.6)	35 (12.2)	13 (4.5)
Pruritus	44 (14.5)	2 (0.7)	8 (2.8)	0
Constipation	44 (14.5)	0	40 (13.9)	1 (0.3)
Rash	41 (13.5)	2 (0.7)	10 (3.5)	1 (0.3)
Diarrhea	40 (13.2)	4 (1.3)	25 (8.7)	0
Hypothyroidism	40 (13.2)	0	0	0
Increased blood creatinine	39 (12.8)	1 (0.3)	35 (12.2)	0
Leukopenia	38 (12.5)	7 (2.3)	33 (11.5)	5 (1.7)

* Shown are adverse events that were reported in at least 10% of the patients in either group between the first dose of a trial medication and 30 days after the end of the treatment period. The determination that the adverse event was related to a trial treatment was made by the investigator.

† One grade 5 event occurred in each group (sepsis in the nivolumab plus gemcitabine–cisplatin group and acute kidney injury in the gemcitabine–cisplatin group).

Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Enfortumab Vedotin und unter Chemotherapie gleich hoch, **21,1 vs 17,4%**.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG fokussiert auf das Fehlen geeigneter Daten zum Vergleich mit der ZVT. Er wurde ohne indikationsbezogene Fachexpertise und ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die Therapie in nicht-kurativer Intention eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].

ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: 2

6. Kombinationstherapie

Nivolumab wird regelhaft in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin, nicht mit einem der neuen, anti-neoplastisch wirksamen Arzneimittel eingesetzt.

7. Diskussion

Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom haben eine ungünstige Prognose. Hier besteht weiterhin ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf. Immuncheckpoint-Inhibitoren sind eines der wirksamen Instrumente. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Ausmaß des Effektes

Die Kombination von Nivolumab mit einer Cisplatin/Gemcitabin-Chemotherapie führte in der Studie CheckMate-901 im randomisierten Vergleich zur alleinigen C/G-Chemotherapie zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 18,9 auf 21,7 Monate [5]. Dieses Regime ist damit die erste Chemo-Immuntherapie-Kombination, die einen relevante Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit Cisplatin-Gemcitabin zeigte.

Die Ergebnisse sind eindeutig, wenn auch in absoluten Zahlen nicht sehr beeindruckend. Das spiegelt sich auch im MCBS von 2 wider. Die Ergebnisse sind nicht vollständig erwartet. In einer Studie zum Einsatz von Atezolizumab in Kombination mit Cis-/Carboplatin / Gemcitabin hatte sich zwar ein Vorteil im progressionsfreien Überleben für die Immun-Chemotherapie gezeigt, aber kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben [7].

In der KEYNOTE-361-Studie hatte die Kombination von Pembrolizumab mit einer Platin-basierten Erstlinientherapie im randomisierten Vergleich bei 1.010 Pat. weder zu einer Verbesserung der progressionsfreien noch der Gesamtüberlebens geführt [8].

Daten zum Vergleich von Nivolumab / Cisplatin / Gemcitabin gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT liegen nicht vor, da sie durch die verschiedenen Studiendesigns methodisch nicht abbildbar sind.

Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab

Die derzeit besten Ergebnisse zur Therapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenem / nicht-resektablem oder mit metastasiertem Urothelkarzinom liegen für die Kombination Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab vor mit einem medianen PFÜ von 12,5 Monaten und einer medianen ÜLZ von 31,5 Monaten vor [4]. Der Therapieeffekt dieser neuen Kombination ist stark ausgeprägt und wirkt im indirekten Vergleich auch gegenüber Nivolumab / Cisplatin / Gemcitabin überlegen. Direkt vergleichende Daten liegen allerdings nicht vor.

Therapiesequenz

Immuncheckpoint-Inhibitoren werden auch in der neoadjuvanten und in der adjuvanten Therapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenem, resektablem Urothelkarzinom eingesetzt. Daten zur Sequenztherapie liegen aktuell nicht vor. Die Wirksamkeit von Nivolumab in der metastasierten Situation nach Vortherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist unklar.

Die Immunchemotherapie mit Nivolumab in Kombination mit Cisplatin / Gemcitabin ist eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums, insbesondere bei Pat., die für eine Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab nicht geeignet sind.

7. Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL, in Überarbeitung. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>
2. De Wit M et al., Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), März 2019, in Überarbeitung. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Powles T, Park SH, Voog E et al.: Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 383:1218-1230, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2002788](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788)
4. Powles T, Valderrama BP, Gupta S et al.: Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med 390:875-888, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2312117](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312117)
5. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T et al; CheckMate 901 Trial Investigators. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2023;389:1778-1789. doi: 10.1056/NEJMoa2309863.
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
7. Grande E, Arranz JÁ, De Santis M et al. Atezolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis results from a randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2024;25:29-45. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00540-5.
8. Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M et al; KEYNOTE-361 Investigators. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22:931-945. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00152-2.

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Viktor Grünwald (Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik, Tumorforschung, Essen), Prof. Dr. Jürgen Gschwend (Urologische Klinik Universitätsklinikum rechts der Isar, TU München) und Prof. Dr. Gunhild von Amberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.