



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Atezolizumab (Urothelkarzinom)

Vom 16. März 2018

Inhalt

1.1	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekosten	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss.....	20
6.	Anhang.....	27
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
2.1	Bewertungsverfahren	32
1.	Bewertungsgrundlagen.....	32
2.	Bewertungsentscheidung	32
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2	Nutzenbewertung	32
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	32
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
2.2.4	Therapiekosten.....	32
2.2	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	41
5.1	Stellungnahme Roche Pharma AG	41
5.2	Stellungnahme Roche Pharma AG	78
5.3	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	117
5.4	Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GmbH	132
5.5	Stellungnahme medac GmbH	137
5.6	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH	140
5.7	Stellungnahme Pierre Fabre Pharma GmbH	145
5.8	Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 158	
5.9	Stellungnahme DGHO und DGU	162
2.3	Anlagen	181
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	181
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	194

1.1 Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Wirkstoff ist der 2. Oktober 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. September 2017. das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Atezolizumab (Urothelkarzinom) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO

festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Atezolizumab (Urothelkarzinom) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Urothelkarzinom) (Tecentriq®) gemäß Fachinformation (Zulassung vom 21. September 2017)

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

a) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

- Vinflunin

b) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate)

- Vinflunin

oder

- Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für die Therapie des Urothelkarzinoms sind neben Atezolizumab die Wirkstoffe Cisplatin, Doxorubicin, Gemcitabin, Methotrexat, Nivolumab, Pembrolizumab und Vinflunin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in der vorliegenden Therapiesituation nicht angezeigt.
- zu 3. Zur Arzneimitteltherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Therapie liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinoms wird von den Leitlinien einhellig Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin empfohlen.

Eine relevante Anzahl von Patienten ist allerdings nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet. Die von Leitlinien für dieses Patientenkollektiv insbesondere empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen. Patienten, die für Cisplatin ungeeignet sind, sind jedoch klinisch nicht als einheitliche Gruppe anzusehen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand kann alternativ zu Carboplatin mit Gemcitabin eine Monochemotherapie in Betracht gezogen werden. Ausgehend von der vorliegenden Evidenz kann keine eindeutige Empfehlung für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel abgeleitet werden. Der G-BA hat daher für die Teilpopulation der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind, eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Vinflunin weist in der Therapiesituation nach vorangegangener Cisplatin-basierter Chemotherapie bei insgesamt limitierter Evidenz aufgrund seiner Zulassungsstudie derzeit noch den umfassendsten Evidenzkörper auf. Im Rahmen der Zulassungsstudie wurden jedoch vornehmlich Patienten untersucht, die innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie rezidierten. Vinflunin ist für diese Patienten mit frühem Rezidiv als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz kann jedoch auch keine definierte Abgrenzung zwischen Frührezidiv und Spätrezidiv erfolgen.

Gemäß den Empfehlungen aus relevanten Leitlinien sind daher auch bei Patienten mit Rezidiv 6 bis 12 Monate nach der Erstlinientherapie sowohl Vinflunin als auch eine Wiederaufnahme der Cisplatin-basierten Erstlinien-Chemotherapie als zweckmäßige Therapieoptionen anzusehen. Es liegt keine Evidenz vor, die einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen gegenüber der jeweiligen anderen aufzeigt.

In den für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie heranzuziehenden Leitlinien und unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz liegen, Vinflunin ausgenommen, keine Empfehlungen für eine anderweitige Monotherapie, beispielsweise mit Doxorubicin, vor.

Seit Kurzem stehen im Anwendungsgebiet zudem, sowohl in der Erstlinientherapie als auch danach, Wirkstoffe aus der Gruppe der PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren zur

Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert jedoch derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet nach platinhaltiger Vortherapie sind in der Gesamtschau somit sowohl Vinflunin als auch eine erneute Behandlung mit einer Cisplatin-basierter Chemotherapie bei Patienten mit einem Spätrezidiv zweckmäßige Therapieoptionen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

Für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Teilanwendungsgebiet Ergebnisse einarmiger Studien bzw. einzelner Arme von vergleichenden Studien nicht-adjustiert gegenüber.

Für Atezolizumab liegen die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, einarmigen Studie IMvigor210 vor. In die bewertungsrelevante Kohorte der Studie wurden 123 Patienten ohne vorangegangene Chemotherapie zur Behandlung des inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms eingeschlossen. Die hinsichtlich der Dosierung fachinformationskonforme Behandlung mit Atezolizumab wurde bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder einem Therapiewechsel fortgesetzt. Als primärer Endpunkt wurde die objektive Ansprechraten nach RECIST-Kriterien erhoben. Als sekundäre Endpunkte wurden die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben erhoben. Ergebnisse zu Morbiditätsendpunkten und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor. Unerwünschte Ereignisse wurden für das Nutzenbewertungsdossier ebenfalls berichtet, sowohl hinsichtlich relevanter Gesamtraten, als auch hinsichtlich spezifischer Chemotherapie-assoziiertes und Immuntherapie-assoziiertes Ereignisse.

Als alleinige Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer die Kombination Carboplatin und Gemcitabin heran und hat entsprechende Studien identifiziert, in denen die Patienten diese Kombination erhielten. Vier der herangezogenen Studien waren einarmig (Bellmunt 2001, Carles 2000, Linardou 2004 und Bamias 2007). Darüber hinaus wurde ein einzelner Studienarm der Studie De Santis 2012 berücksichtigt.

Vor dem Hintergrund der bereits oben beschriebenen besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin und Gemcitabin grundsätzlich zu berücksichtigen.

Soweit die in den Studien als Komparator eingesetzte Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine

Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung 7 weiterer Studien, für die jedoch unklar ist, ob die eingeschlossenen Patienten für Cisplatin ungeeignet waren, kann nicht herangezogen werden.

Die Nichteignung für eine Cisplatin-basierte Therapie war für die Hauptanalyse operationalisiert als das Vorliegen von mindestens einem Kriterium nach Galsky 2011: reduzierter Allgemeinzustand (ECOG \geq 2 bzw. Karnofsky-Index 60 bis 70%), eingeschränkte Nierenfunktion, Hörverlust oder periphere Neuropathie (jeweils CTCAE \geq 2), oder Herzinsuffizienz mit Schweregrad nach NYHA von III). Dies entspricht den Kriterien, die auch in der Studie IMvigor210 für die Feststellung, dass Cisplatin keine geeignete Behandlungsoption darstellt, herangezogen wurden.

In den Publikationen zu den Studien wurden unterschiedliche Endpunkte berichtet. So liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben nur aus 4 Studien vor; Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität fehlen in Gänze. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen wurden nur selektiv berichtet bzw. wurden nicht adäquat operationalisiert und sind daher unvollständig. So liegen aus den herangezogenen Vergleichsstudien keine Angaben zu den Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen vor (schwere UE mit CTCAE Grad \geq 3, SUE). Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen UE liegen nur aus IMvigor210 und 2 Vergleichsstudien vor.

Gesamtbewertung

Insgesamt ist in der Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen von Atezolizumab aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt. Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, die nicht allein durch systematische Verzerrung zustande gekommen sein könnten. Insbesondere die Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben in der einarmigen Studie IMvigor210 liegen mit 15,9 Monaten im Vergleich zu Ergebnissen unter Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin mit Werten von 7,2 bis 10 Monaten nicht in einer Größenordnung, bei der hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass ein Unterschied nicht allein auf systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Gleiches gilt für die Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Im Rahmen der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten 4 Einzelvergleiche zum Gesamtüberleben, sind nur die Ergebnisse von 2 Auswertungen statistisch signifikant unterschiedlich.

Hinsichtlich spezifischer UE wurden in Ermangelung weiterer Angaben aus den Vergleichsstudien nur solche gegenübergestellt, die in mindestens einer der für den Vergleich herangezogenen Studien erhoben wurden. Zwangsläufig ist diese Gegenüberstellung dadurch auf Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen fokussiert, da alle für den Vergleich herangezogenen Studien Chemotherapien untersuchten. Die Angaben zu spezifischen UE sind aus diesem Grund nicht geeignet eine umfassende Übersicht zu den Schadensaspekten von Atezolizumab zu gewährleisten, sodass einzelne signifikante Vorteile bei spezifischen UE insgesamt nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab in der Erstlinientherapie Cisplatin-ungeeigneter Patienten sind.

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorangegangener Cisplatin-basierter Chemotherapie liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der offenen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Studie IMvigor211 vor. Die Nachbeobachtungsphase der Studie dauert noch an.

In der laufenden Studie IMvigor211 werden an 198 Zentren weltweit erwachsene Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG Status 0 oder 1) mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom und Progress nach vorangegangener platinbasierter Chemotherapie untersucht. Insgesamt wurden 911 Patienten eingeschlossen und im Interventionsarm mit Atezolizumab (N = 467) beziehungsweise im Vergleichsarm (N = 464) mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes behandelt. Als chemotherapeutische Wirkstoffe standen den Studienärzten dabei Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel zur Verfügung. Die Zuteilung zur jeweiligen Chemotherapie fand vor der Randomisierung statt. Daher ist es möglich, die Teilpopulation gesondert zu betrachten, die konform mit der europäischen Zulassung mit Vinflunin behandelt wurde, und zwar ohne die Randomisierung aufzuheben. Bewertungsrelevant sind somit diejenigen Patienten, die nach Maßgabe des Arztes bei Studienbeginn einer Vinflunin-Behandlung zugeteilt wurden (Interventionsarm: N = 252, Vergleichsarm: N = 250). Weitere Stratifizierungsfaktoren waren unter anderem auch das Vorliegen von Lebermetastasen und der Anteil an Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) positiver Immunzellen (IC) in der Tumorbiopsie (IC 0/1 vs. IC 2/3).

Relevante Patientencharakteristika waren bezogen auf die beiden Studienarme hinreichend gleichmäßig verteilt, bzw. wurden vorliegende Imbalancen durch die Wahl adäquater Analysemethoden hinreichend adressiert.

Die Behandlung mit Atezolizumab erfolgte in der IMvigor211 Studie fachinformationskonform in einer fixen Dosierung von 1 200 mg alle 3 Wochen, bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder der Einschätzung des Studienarztes, dass der Patient von einer weiteren Behandlung nicht mehr profitiert. In der relevanten Population des Vergleichsarms wurden die Patienten regelhaft mit 320 mg/m² Körperoberfläche Vinflunin alle 3 Wochen behandelt. Eine Dosisanpassung unter Berücksichtigung des Alters und der Nierenfunktion war möglich.

Angaben zur Beobachtungsdauer liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Die Behandlungsdauer betrug in der Atezolizumab-Population im Median 3,0 Monate [0; 24] und in der Vinflunin-Population 2,1 Monate [0; 23].

Als primärer Studienendpunkt wurde das Gesamtüberleben erhoben. Das progressionsfreie Überleben, die Art und die Dauer des Ansprechens auf Grundlage radiologischer Untersuchungen wurden ebenso erhoben. Darüber hinaus wurde die Symptomatik mittels der entsprechenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfasst. Letzterer lieferte mittels der Funktionsskalen zudem Ergebnisse zu Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls berichtet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Datenschnitt vom 13. März 2017 betrug das mediane Gesamtüberleben 9,2 Monate im Interventionsarm und 8,3 Monate in der Vinflunin-Gruppe des Vergleichsarms (HR: 0,97 [0,78; 1,19]). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich des primären Studienendpunkts Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Vinflunin nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach RECIST-Kriterien oder dem Tod jeglicher Ursache.

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR: 1,19 [0,98; 1,44]). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug unter Therapie mit Atezolizumab 2,1 Monate und unter Therapie mit Vinflunin 4,1 Monate.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie IMvigor211 über den primären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde in der IMvigor211 Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Statistisch signifikante Vorteile für Atezolizumab hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung von 10 Skalenpunkten zeigten sich für die Skalen Fatigue (HR: 0,80 [0,64; 1,00], Übelkeit und Erbrechen (HR: 0,74 [0,56; 0,97]), Schlaflosigkeit (HR: 0,74 [0,56; 0,96]) und Verstopfung (HR: 0,73 [0,55; 0,96]) vor. Das Ausmaß dieser Effekte ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Bei den weiteren Symptomskalen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Bezüglich der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen und auch der Symptomskala Schlaflosigkeit ergaben sich Belege für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anteil PD-L1-positiver Immunzellen in der Tumorbiopsie (IC PD-L1). Nur für Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (IC 0/1) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab vor (Übelkeit und Erbrechen: HR 0,62 [0,46; 0,85], Schlaflosigkeit: HR 0,62 [0,45; 0,84]). Für Patienten mit hohem PD-L1-Status (IC 2/3) war der Unterschied zwischen den Interventionen (mediane Zeit bis zum Ereignis) nicht statistisch signifikant und wies sogar jeweils eine umgekehrte Häufigkeit und folglich Effektrichtung auf (Übelkeit und Erbrechen: HR 1,43 [0,82; 2,50], Schlaflosigkeit: HR 1,41 [0,82; 2,43]). Ein Einfluss der PD-L1-Expression auf die Wirksamkeit eines Immun-Checkpoint-Inhibitors ist aufgrund des Wirkmechanismus plausibel und wurde in einer Vielzahl von Untersuchungen bereits festgestellt. Jedoch ist unter Berücksichtigung dessen davon auszugehen, dass eine höhere PD-L1-Expression der Wirksamkeit von Atezolizumab eher zuträglich ist. Die Ursache des vorliegenden Unterschieds ist somit unklar; eine medizinische Rationale ist nicht bekannt.

Bezüglich der Symptomskala Schlaflosigkeit zeigte sich eine weitere Effektmodifikation durch das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen. Nur bei Patienten ohne Lebermetastasen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab vor (HR: 0,66 [0,49; 0,90]). Bei Patienten mit Lebermetastasen ist der Unterschied nicht statistisch signifikant (HR: 1,23 [0,73; 2,06]). Da sich eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal bei keinem weiteren Endpunkt zeigt, wird dieser solitäre Effekt nicht weiter berücksichtigt.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen unter Berücksichtigung der Ergebnisse zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Effekte zugunsten von Atezolizumab hinsichtlich der Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit sowie Verstopfung vor. Die Effekte sind jedoch nur geringfügig.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Skalenpunkte ergab die Auswertung der sechs EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der berücksichtigten Teilpopulation.

Hinsichtlich der Funktionsskala „soziale Funktion“ wurde eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht festgestellt. Im Gegensatz zu weiblichen Patienten (HR: 1,40 [0,86; 2,29]) ist der Unterschied zwischen Atezolizumab und Vinflunin bei männlichen Patienten statistisch signifikant (HR: 0,69 [0,52; 0,92]). Da bezüglich des Merkmals Geschlecht bei keinem anderen Endpunkt eine Effektmodifikation festgestellt wurde, wird dieser solitäre Effekt nicht weiter berücksichtigt.

Ein Zusatznutzen von Atezolizumab für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist in der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse

Nahezu alle Patienten in der Studie IMvigor211 erlitten im Lauf der Studie ein unerwünschtes Ereignis (95,1% vs. 98,3%). Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend dargestellt.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab liegen sowohl hinsichtlich der Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) mit CTCAE Grad ≥ 3 (HR: 0,57 [0,45; 0,72]), der schwerwiegenden UE (HR: 0,58 [0,45; 0,76]), als auch der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vor (RR: 0,57 [0,35; 0,93]).

Hinsichtlich spezifischer unerwünschter Ereignisse ergab sich substanzklassentypisch ein Nachteil von Atezolizumab für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR: 13,72 [1,82; 103,50]). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab lagen für die Ereignisse Pneumonitis (RR: k. A.; p-Wert: 0,048) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR: 9,80 [1,26; 75,95]) vor. Dem gegenüber stehen Vorteile hinsichtlich der schwerwiegenden spezifischen UEs Obstipation (HR: 0,09 [0,02; 0,38]), Neutropenie (RR: 0,01 [0,00; 0,21]), febrile Neutropenie (HR: 0,04 [0,01; 0,32]), wie auch für das UE Schleimhautentzündung (HR: 0,28 [0,15; 0,55]).

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse zugunsten aber auch zuungunsten von Atezolizumab vor. Insgesamt überwiegen die positiven Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich einer geringeren Häufigkeit klassisch mit einer Chemotherapie-assoziierten zytotoxischer Nebenwirkungen. In der Gesamtschau und unter Abwägung der Bedeutung der jeweiligen Ereignisse für den Patienten, liegt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Atezolizumab vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung des vorliegenden Anwendungsgebiets von Atezolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis der Studie IMvigor211 vor.

Insbesondere bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin. Ergänzend zeigen sich geringfügig positive Effekte in Teilaspekten der Morbidität. Dem stehen Nachteile in einzelnen spezifischen UE gegenüber, die jedoch die Vorteile nicht in Gänze aufwiegen. Insbesondere für den Patienten belastende, mit einer Chemotherapie-assoziierte zytotoxische Nebenwirkungen treten seltener auf.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da insbesondere eine Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Zum Nachweis des Zusatznutzens liegt eine offene, randomisierte und aktiv-kontrollierte Studie vor (IMvigor211). Das Verzerrungspotential auf Studienebene und bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und zur Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt anzusehen.

Weiterhin fanden in hohem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensierungen in den Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte, wie auch für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, führen. Dabei unterschieden sich die Gründe für die Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen (z.B. Abbruch wegen Krankheitsprogression: 71,4% (Atezolizumab) vs. 62,8% (Vinflunin), Abbruch wegen UE: 10% (Atezolizumab) vs. 16% (Vinflunin). Unsicherheiten ergeben sich auch daraus, dass davon auszugehen ist, dass die Unterschiede in den Behandlungsdauern bei den Endpunkten, deren Beobachtungszeitpunkte an die Dauer der Therapie gekoppelt sind, zu Unterschieden in den Beobachtungsdauern führen.

Des Weiteren zeigte sich in der IMvigor211 Studie, dass zu Beginn der Behandlung mehr Todesfälle im Atezolizumab-Arm auftraten als im Vergleichsarm. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben kreuzen sich nach etwa 5 Monaten; erst danach ergibt sich ein Vorteil für mit Atezolizumab behandelte Patienten. Im Gegenzug bedeutet dies auch, dass ein Teil der Patienten initial von einer Behandlung mit einer Chemotherapie mehr profitiert als von einer Behandlung mit Atezolizumab. Diese Teilpopulation kann auf patientenindividueller Ebene noch nicht hinreichend sicher identifiziert werden, sodass für einzelne Patienten davon ausgegangen werden muss, dass die Behandlung mit Atezolizumab nicht mit einem Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens einhergeht.

Schließlich kommt hinzu, dass die Angaben zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen, die charakteristisch für die bewertungsgegenständliche Substanzgruppe sind, unvollständig sind (beispielsweise fehlen die mediane Zeit bis zum Auftreten des beobachteten Ereignisses und die Kaplan-Meier-Kurven). Zudem ist durch die verwendete Operationalisierung nicht hinreichend sicherstellt, dass alle relevanten immunvermittelten UEs erfasst werden.

2.2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patienten in der Erstlinientherapie die Angaben aus dem Dossier zu Pembrolizumab (Beschluss vom 16. März 2018) zugrunde gelegt. Die Herleitung der Patientenzahlen dort ist nachvollziehbar und plausibel, ist jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen. Unsicherheiten bestehen insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht in Frage kommen. In der den Angaben zugrunde gelegten amerikanischen Registerstudie wurden zum einen nur Patienten berücksichtigt, die mit einem Harnblasenkarzinom diagnostiziert wurden. Urothelkarzinome anderer Harnorgane blieben unberücksichtigt. Noch relevanter ist jedoch, dass zum anderen ausschließlich Patienten für eine Cisplatin-Therapie ungeeignet erachtet wurden und somit in die Registerstudie aufgenommen wurden, die eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Weitere Kontraindikationen für eine Cisplatin-haltige Therapie, wie beispielsweise das Vorliegen einer peripheren Neuropathie, einer bestehenden Schädigung des Gehörs und insbesondere einer Herzinsuffizienz wurden nicht herangezogen. Insgesamt ist aus den genannten Gründen davon auszugehen, dass der Anteil Cisplatin-ungeeigneter Patienten an der Gesamtheit der vorliegenden Patientenpopulation höher ist als vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt. Die Patientenzahlen für die Erstlinien-Patienten sind daher potenziell unterschätzt. Ungeachtet dessen stellen die so ermittelten Patientenzahlen die derzeit best-verfügbare Schätzung dar.

Die Berechnungen des für dieses Verfahren verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers beruht hingegen maßgeblich auf Mortalitätsraten, basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts. Insbesondere da eine Einschränkung auf die bewertungsgegenständlichen Urothelkarzinome unterbleibt, sind von der vorliegenden Herleitung auch Patienten mit Karzinomen anderen Ursprungs umfasst, was eine potenzielle Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen bedingt.

Bezüglich der vorbehandelten Patienten werden dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu Nivolumab (Beschluss vom 21. Dezember 2017) zugrunde gelegt, unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmer von Pembrolizumab, Nivolumab und Atezolizumab, sowie der Angaben aus den jeweiligen Dossierbewertungen des IQWiG.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen im Dossier zu Nivolumab war rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen versehen. Insbesondere ging aus einigen der herangezogenen Auswertungen nicht hervor, welcher Anteil der darin berücksichtigten Patienten ein für die vorliegende Bewertung relevantes Tumorstadium oder Metastasierungsmuster aufwies. Darüber hinaus übertrug der pharmazeutische Unternehmer Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet, was mit zusätzlichen Unsicherheiten einhergeht.

Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. Nichtsdestotrotz stellen die Zahlen eine näherungsweise Schätzung auf Basis der derzeit in ihrer Größenordnung plausibelsten verfügbaren Angaben dar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab (Urothelkarzinom)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab (Urothelkarzinom) darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2018).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie:

Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Erstlinienchemotherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die explizite Empfehlungen für die Erstlinienchemotherapie für diese Patienten geben, wird insbesondere die Kombination Carboplatin mit Gemcitabin empfohlen. Diese Kombination ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand kann alternativ eine Monochemotherapie in Betracht gezogen werden. Ausgehend von der vorliegenden Evidenz kann keine eindeutige Empfehlung für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel abgeleitet werden. Die Chemotherapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes. Zu berücksichtigen sind hierbei die Wirkstoffe, die in der Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie diskutiert werden.

Vor diesem Hintergrund erachtet es der G-BA für nicht zielführend, die Therapiekosten anhand der Kosten für einzelne Therapieoptionen abzubilden und stellt fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Atezolizumab</i>				
Atezolizumab	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)				
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>				
patientenindividuell unterschiedlich				
2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie				
<i>Vinflunin</i>				
Vinflunin	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 1)²</i>				
Cisplatin	1 x alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	1	13 – 17
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 2)²</i>				
Cisplatin	5 Tage lang alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	5	65 – 85
<i>Cisplatin + Gemcitabin²</i>				
Cisplatin	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Gemcitabin	Jeweils an Tagen 1, 8 und 15 eines 28 Tage Zyklus	13	3	39

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

² Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie kommt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patienten mit Rezidiv nach frühestens 6 - 12 Monaten in Frage.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Atezolizumab</i>					
Atezolizumab	1 200 mg	1 200 mg	1 200 mg/20 ml	17	17 DFL mit 1 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)					
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>					
patientenindividuell unterschiedlich					
2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie					
<i>Vinflunin</i>					
Vinflunin	320 mg/m ² KOF	604,8 mg	2 x 250 mg 3 x 50 mg	17	34 DFL mit 250 mg 51 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 1)²</i>					
Cisplatin	50 – 120 mg/m ² KOF	94,5 mg – 226,8 mg	1 x 100 mg – 2 x 100 mg 1 x 50 mg	13 – 17	13 DFL mit 100 mg – 34 DFL mit 100 mg 17 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 2)²</i>					
Cisplatin	15 – 20 mg/m ² KOF	28,4 mg – 37,8 mg	50 mg	65 – 85	65 DFL mit 50 mg – 85 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin + Gemcitabin²</i>					
Cisplatin	70 mg/m ² KOF	132,3 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg	13	13 DFL mit 100 mg 13 DFL mit 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² KOF	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 DFL mit 1 000 mg
Verwendete Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Atezolizumab	6 350,52 € 1 200 mg, 1 DFL	5 989,34 € [1,77 € ³ ; 359,41 € ⁴]
Vinflunin	325,80 € 50 mg, 1 DFL	306,60 € [1,77 € ³ ; 17,43 € ⁴]
Vinflunin	1 583,32 € 250 mg, 1 DFL	1 494,40 € [1,77 € ³ ; 87,15 € ⁴]
Cisplatin	47,37 € 50 mg, 1 DFL	43,87 € [1,77 € ³ ; 1,73 € ⁴]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 DFL	71,39 € [1,77 € ³ ; 3,10 € ⁴]
Gemcitabin	74,21 € 1 000 mg, 1 DFL	69,44 € [1,77 € ³ ; 3,00 € ⁴]

Stand Lauer-Tabax: 15. Februar 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (sogenannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des

³ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Wirkstoff Art der Leistung Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ⁵	Kosten pro Leistung ⁶	Behand- lungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin					
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag:					
Cisplatin Dosierungs- schema 1 ⁷	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	13 – 17	118,43 € – 154,87 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ⁸	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	13	118,43 €
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag:					
Cisplatin Dosierungs- schema 1	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	13 – 17	127,06 € – 258,87 €
Cisplatin Dosierungs- schema 2	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	65 – 85	635,31 € – 1 294,34 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	13	127,06 €– 197,96 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

⁵ § 130 SGB V und § 130a SGB V.

⁶ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag.

⁷ Ab einer Cisplatin-Dosierung von mindestens 60 mg/m² KOF zusätzlich zur Hydrierung.

⁸ Zusätzlich zur Hydrierung.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 17. Januar 2017, eingegangen am 8. Juni 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. August 2016 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 28. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab (Urothelkarzinom) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Atezolizumab (Urothelkarzinom) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Dezember 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. März 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. August 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	30. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Februar 2018 27. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Januar 2018 (BAnz AT 22.03.2018 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab (Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) gemäß dem Beschluss vom 16. März 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab (Urothelkarzinom)

Beschluss vom: 16. März 2018

In Kraft getreten am: 16. März 2018

BAnz AT 17.04.2018 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2017):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

3. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

4. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

c) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

- Vinflunin

d) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate)

- Vinflunin

oder

- Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vinflunin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Ergebnisse der Studie IMvigor211⁹:

Endpunktkategorie Endpunkt		Atezolizumab		Vinflunin	Atezolizumab vs. Vinflunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
Mortalität					
Gesamtüberleben (13.03.2017)	252	9,2 [7,9; 10,4] 178 (70,6)	250	8,3 [6,9; 9,6] 184 (73,6)	0,97 [0,78; 1,19]; 0,752
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
PFS (13.03.2017)	252	2,1 [2,1; 2,2] 220 (87,3)	250	4,1 [3,7; 4,3] 218 (87,2)	1,19 [0,98; 1,44]; 0,0782
EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung ^d)					
Fatigue	238	1,4 [0,9; 1,5] 172 (72,3)	230	1,0 [0,8; 1,4] 166 (72,2)	0,80 [0,64; 1,00]; 0,049
Übelkeit und Erbrechen	238	5,5 [3,0; 7,6] 111 (46,6)	230	2,8 [2,1; 3,7] 111 (48,3)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,031
Schmerzen	238	2,1 [1,5; 2,5] 151 (63,4)	230	1,8 [1,4; 2,4] 132 (57,4)	0,98 [0,76; 1,25]; 0,848
Dyspnoe	237	3,5 [2,8; 5,8] 119 (50,2)	229	3,7 [2,3; 6,0] 102 (44,5)	0,96 [0,73; 1,27]; 0,774
Schlaflosigkeit	238	3,7 [3,2; 6,4] 115 (48,3)	230	2,8 [2,0; 4,0] 117 (50,9)	0,74 [0,56; 0,96]; 0,026
Appetitminderung	237	2,1 [1,5; 4,2] 132 (55,7)	230	1,9 [1,4; 3,0] 121 (52,6)	0,99 [0,76; 1,28]; 0,924
Obstipation	238	4,2 [3,0; 5,6] 113 (47,5)	228	1,9 [1,4; 3,7] 112 (49,1)	0,73 [0,55; 0,96]; 0,023
Diarrhö	238	6,2 [4,2; 8,4] 98 (41,2)	228	4,9 [3,7; 14,8] 87 (38,2)	0,87 [0,65; 1,18]; 0,375

⁹ Daten aus der IQWiG-Dossierbewertung (A17-52); Ergebnisse zum Endpunkt PFS aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung ^d)					
Globaler Gesundheitsstatus	236	2,2 [1,5; 2,9] 148 (62,7)	229	1,8 [1,5; 2,3] 130 (56,8)	0,92 [0,71; 1,18]; 0,503
Körperliche Funktion	238	2,1 [1,5; 2,3] 152 (63,9)	230	1,7 [1,4; 2,3] 132 (57,4)	0,95 [0,75; 1,22]; 0,699
Rollenfunktion	238	1,8 [1,4; 2,2] 152 (63,9)	229	1,4 [1,3; 1,6] 146 (63,8)	0,85 [0,67; 1,08]; 0,180
Emotionale Funktion	238	4,6 [3,1; 7,7] 115 (48,3)	229	4,2 [2,9; 5,8] 98 (42,8)	0,90 [0,68; 1,20]; 0,484
Kognitive Funktion	238	2,8 [2,2; 3,5] 124 (52,1)	229	2,3 [1,7; 3,1] 118 (51,5)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,352
Soziale Funktion	238	2,2 [1,7; 2,8] 143 (60,1)	229	1,4 [1,4; 1,8] 135 (59,0)	0,81 [0,64; 1,04]; 0,100
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	247	k. A. 235 (95,1)	242	k. A. 238 (98,3)	–
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	247	k. A. 141 (57,1)	242	k. A. 164 (67,8)	0,57 [0,45; 0,72]; < 0,001 ^e
SUE	247	k. A. 102 (41,3)	242	k. A. 130 (53,7)	0,58 [0,45; 0,76]; < 0,001 ^e
Abbruch wegen UE	247	22 (8,9)	242	38 (15,7)	RR: 0,57 [0,35; 0,93]; 0,024 ^f
spezifische UE					
immunvermittelte UE ^g	Keine verwertbaren Daten vorhanden ^h				
immunvermittelte SUE ^g	Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^h				
immunvermittelte schwere UE ^g (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	14 (5,7) ⁱ	242	1 (0,4)	RR: 13,72 [1,82; 103,50]; < 0,001 ^f
Obstipation (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	k. A. 2 (0,8)	242	k. A. 21 (8,7)	0,09 [0,02; 0,38]; 0,001 ^e
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	0 (0)	242	38 (15,7) ⁱ	RR: 0,01 [0,00; 0,21]; < 0,001 ^f
febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	k. A. 1 (0,4)	242	k. A. 21 (8,7) ⁱ	0,04 [0,01; 0,32]; 0,002 ^e

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)	247	10 (4,0)	242	1 (0,4)	RR: 9,80 [1,26; 75,95]; 0,007 ^f
Pneumonitis (SUE)	247	4 (1,6)	242	0 (0)	RR: – ^j 0,048 ^f
Schleimhautentzündung	247	k. A. 12 (4,9)	242	k. A. 35 (14,5)	0,28 [0,15; 0,55]; < 0,001 ^e

a: berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode

b: sofern nicht anders angegeben, berechnet per Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Status, Vorhandensein von Lebermetastasen und Anzahl an Risikofaktoren

c: stratifizierter log-Rank Test

d: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

e: berechnet per unstratifiziertem Cox-Modell

f: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)

g: definiert als UE, die zur Kontrolle den Einsatz von Kortikosteroiden erforderte und keine klare Ätiologie aufwies

h: Operationalisierung der Gesamtraten der immunvermittelten UE ist ungeeignet. Angaben zu immunvermittelten SUE fehlen.

i: eigene Berechnung

j: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30:

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; HR:

Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens

einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand-1;

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

ca. 800 bis 1 400 Patienten

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

ca. 1 500 bis 1 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab (Urothelkarzinom)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab (Urothelkarzinom) darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere

Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Atezolizumab	101 818,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
1. <u>Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)</u>	
patientenindividuell unterschiedlich	
2. <u>Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie</u>	
Vinflunin	66 446,20 €
Cisplatin-Monotherapie ¹⁰ (Dosierungsschema 1)	928,07 € - 3 173,05 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	127,06 € - 413,74 €
Gesamt	1 055,13 € - 3 586,79 €
Cisplatin-Monotherapie ¹⁰ (Dosierungsschema 2)	2 851,55 € - 3 728,95 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	635,31 € - 1 294,34 €
Gesamt	3 486,86 € - 5 023,29 €
Cisplatin + Gemcitabin ¹⁰	6 914,70 € (Cisplatin: 1 498,38 €, Gemcitabin: 5 416,32 €)
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	245,49 € - 316,39 €
Gesamt	7 160,19 € - 7 231,09 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

¹⁰ Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie kommt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patienten mit Rezidiv nach frühestens 6 - 12 Monaten in Frage.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<i>Art der Leistung:</i>					
<i>a = Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</i>					
<i>b = Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung</i>					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	a	71 €	1	17	1 207 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1. <u>Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)</u>					
patientenindividuell unterschiedlich					
2. <u>Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie</u>					
Vinflunin	b	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin-Monotherapie	b	81 €	1 - 5	13 - 85	1 053 €- 6 885 €
<i>Cisplatin + Gemcitabin</i>					
Cisplatin	b	81 €	1	13	1 053 €
Gemcitabin	b	81 €	3	39	3 159 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 17. April 2018
BAnz AT 17.04.2018 B2
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Atezolizumab (Urothelkarzinom)**

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Januar 2018 (BAnz AT 22.03.2018 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab (Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) gemäß dem Beschluss vom 16. März 2017 nach Abschnitt 4 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2017):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (siehe Nummer 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

– Vinflunin

b) Für Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate)

– Vinflunin

oder

– Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vinflunin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Ergebnisse der Studie IMvigor211¹:

Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab		Vinfunin		Atezolizumab vs. Vinfunin HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben (13.03.2017)	252	9,2 [7,9; 10,4] 178 (70,6)	250	8,3 [6,9; 9,6] 184 (73,6)	0,97 [0,78; 1,19]; 0,752
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
PFS (13.03.2017)	252	2,1 [2,1; 2,2] 220 (87,3)	250	4,1 [3,7; 4,3] 218 (87,2)	1,19 [0,98; 1,44]; 0,0782
EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung^d)					
Fatigue	238	1,4 [0,9; 1,5] 172 (72,3)	230	1,0 [0,8; 1,4] 166 (72,2)	0,80 [0,64; 1,00]; 0,049
Übelkeit und Erbrechen	238	5,5 [3,0; 7,6] 111 (46,6)	230	2,8 [2,1; 3,7] 111 (48,3)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,031
Schmerzen	238	2,1 [1,5; 2,5] 151 (63,4)	230	1,8 [1,4; 2,4] 132 (57,4)	0,98 [0,76; 1,25]; 0,848
Dyspnoe	237	3,5 [2,8; 5,8] 119 (50,2)	229	3,7 [2,3; 6,0] 102 (44,5)	0,96 [0,73; 1,27]; 0,774
Schlaflosigkeit	238	3,7 [3,2; 6,4] 115 (48,3)	230	2,8 [2,0; 4,0] 117 (50,9)	0,74 [0,56; 0,96]; 0,026
Appetitminderung	237	2,1 [1,5; 4,2] 132 (55,7)	230	1,9 [1,4; 3,0] 121 (52,6)	0,99 [0,76; 1,28]; 0,924
Obstipation	238	4,2 [3,0; 5,6] 113 (47,5)	228	1,9 [1,4; 3,7] 112 (49,1)	0,73 [0,55; 0,96]; 0,023
Diarrhö	238	6,2 [4,2; 8,4] 98 (41,2)	228	4,9 [3,7; 14,8] 87 (38,2)	0,87 [0,65; 1,18]; 0,375
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung^d)					
Globaler Gesundheits- status	236	2,2 [1,5; 2,9] 148 (62,7)	229	1,8 [1,5; 2,3] 130 (56,8)	0,92 [0,71; 1,18]; 0,503
Körperliche Funktion	238	2,1 [1,5; 2,3] 152 (63,9)	230	1,7 [1,4; 2,3] 132 (57,4)	0,95 [0,75; 1,22]; 0,699
Rollenfunktion	238	1,8 [1,4; 2,2] 152 (63,9)	229	1,4 [1,3; 1,6] 146 (63,8)	0,85 [0,67; 1,08]; 0,180
Emotionale Funktion	238	4,6 [3,1; 7,7] 115 (48,3)	229	4,2 [2,9; 5,8] 98 (42,8)	0,90 [0,68; 1,20]; 0,484
Kognitive Funktion	238	2,8 [2,2; 3,5] 124 (52,1)	229	2,3 [1,7; 3,1] 118 (51,5)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,352
Soziale Funktion	238	2,2 [1,7; 2,8] 143 (60,1)	229	1,4 [1,4; 1,8] 135 (59,0)	0,81 [0,64; 1,04]; 0,100
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend darge- stellt)	247	k. A. 235 (95,1)	242	k. A. 238 (98,3)	–
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)	247	k. A. 141 (57,1)	242	k. A. 164 (67,8)	0,57 [0,45; 0,72]; < 0,001 ^e

¹ Daten aus der IQWiG-Dossierbewertung (A17-52); Ergebnisse zum Endpunkt PFS aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.



Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab		Vinflunin		Atezolizumab vs. Vinflunin HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SUE	247	k. A. 102 (41,3)	242	k. A. 130 (53,7)	0,58 [0,45; 0,76]; < 0,001 ^e
Abbruch wegen UE	247	22 (8,9)	242	38 (15,7)	RR: 0,57 [0,35; 0,93]; 0,024 ^f
spezifische UE					
immunvermittelte UE ^g	Keine verwertbaren Daten vorhanden ^h				
immunvermittelte SUE ^g	Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^h				
immunvermittelte schwere UE ^g (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	14 (5,7) ⁱ	242	1 (0,4)	RR: 13,72 [1,82; 103,50]; < 0,001 ^f
Obstipation (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	k. A. 2 (0,8)	242	k. A. 21 (8,7)	0,09 [0,02; 0,38]; 0,001 ^e
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	0 (0)	242	38 (15,7) ⁱ	RR: 0,01 [0,00; 0,21]; < 0,001 ^f
febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	k. A. 1 (0,4)	242	k. A. 21 (8,7) ⁱ	0,04 [0,01; 0,32]; 0,002 ^e
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediasti- nums (SUE)	247	10 (4,0)	242	1 (0,4)	RR: 9,80 [1,26; 75,95]; 0,007 ^f
Pneumonitis (SUE)	247	4 (1,6)	242	0 (0)	RR: – ^j 0,048 ^f
Schleimhautentzündung	247	k. A. 12 (4,9)	242	k. A. 35 (14,5)	0,28 [0,15; 0,55]; < 0,001 ^e

a: berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode

b: sofern nicht anders angegeben, berechnet per Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Status, Vorhandensein von Lebermetastasen und Anzahl an Risikofaktoren

c: stratifizierter log-Rank Test

d: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

e: berechnet per unstratifiziertem Cox-Modell

f: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)

g: definiert als UE, die zur Kontrolle den Einsatz von Kortikosteroiden erforderte und keine klare Ätiologie aufwies

h: Operationalisierung der Gesamtraten der immunvermittelten UE ist ungeeignet. Angaben zu immunvermittelten SUE fehlen.

i: eigene Berechnung

j: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

ca. 800 bis 1 400 Patienten

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

ca. 1 500 bis 1 900 Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Table with 2 columns: Bezeichnung der Therapie, Jahrestherapiekosten pro Patient. Rows include Atezolizumab, Zweckmäßige Vergleichstherapie (1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, 2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie).

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Table with 6 columns: Bezeichnung der Therapie, Art der Leistung, Kosten pro Einheit, Anzahl pro Zyklus, Anzahl pro Patient pro Jahr, Kosten pro Patient pro Jahr. Rows include Atezolizumab and Cisplatin-Monotherapie.

2 Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie kommt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patienten mit Rezidiv nach frühestens 6 bis 12 Monaten in Frage.



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin + Gemcitabin					
Cisplatin	b	81 €	1	13	1 053 €
Gemcitabin	b	81 €	3	39	3 159 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

2.1 Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. September 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Atezolizumab (Urothelkarzinom) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

2.2 Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Atezolizumab
- **Handelsname:** Tecentriq®
- **Therapeutisches Gebiet:** Urothelkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-314)

- [Modul 1B \(240,7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2114/2017-09-25_Modul1_Atezolizumab.pdf)
- [Modul 1C \(242,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2115/2017-09-25_Modul1_Atezolizumab.pdf)
- [Modul 2B \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2116/2017-09-25_Modul2_Atezolizumab.pdf)
- [Modul 2C \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2117/2017-09-25_Modul2_Atezolizumab.pdf)
- [Modul 3B \(2,7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2118/2017-09-25_Modul3B_Atezolizumab.pdf)
- [Modul 3C \(2,7 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2119/2017-09-25_Modul3C_Atezolizumab.pdf)

- [Modul 4B \(15,4 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2120/2017-09-25_Modul4B_Atezolizumab.pdf)

- [Modul 4C \(6,1 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2121/2017-09-25_Modul4C_Atezolizumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,6 MB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2124/2017-10-01_Informationen-zVT_Atezolizumab_D-314.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Atezolizumab (Tecentriq®)

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ist:

1. Für Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind (Erstlinie)

- Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

2. Nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate):

- Vinflunin

oder

- Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Stand der Information: August 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(Urothelkarzinom Erstlinientherapie\) \(371,7 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2122/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-314-Erstlinientherapie.pdf)

- [Nutzenbewertung IQWiG \(Urothelkarzinom nach Chemotherapie\) \(685,3 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2123/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab-D-314-nach-Chemotherapie.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/315/>

02.01.2018

Stellungnahmeverfahren**Fristen zum Stellungnahmeverfahren**

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2018
- Mündliche Anhörung: 05.02.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 29.01.2018 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich
(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Atezolizumab%20-%202017-10-01-D-314) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Atezolizumab - 2017-10-01-D-314*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.02.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.01.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/315/>

02.01.2018

- [Verfahren vom 01.10.2017 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/314/>)

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.02.2018 um 13.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Atezolizumab**

Stand: 30.01.2018

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	19.01.2018
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	11.01.2018
MSD SHARP & DOHME GmbH	19.01.2018
medac GmbH	22.01.2018
Lilly Deutschland GmbH	22.01.2018
Pierre Fabre Pharma GmbH	23.01.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.01.2018
"DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie"	23.01.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Chlistalla, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Knoerzer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hildebrandt, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Buhck, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Kupas, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ebner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GmbH						
Weissflog, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sahakyan, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac GmbH						
Bahr Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Melchior, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
"DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie"						
Miller, Hr. Univ. Prof.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	19. Januar 2018
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentriq® Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Atezolizumab ist der erste für den klinischen Einsatz verfügbare Antikörper gegen PD-L1. Die bisher verfügbaren Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet boten einen begrenzten Überlebensvorteil bei beträchtlicher Toxizität, und entsprechend ist der therapeutische Bedarf hoch.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Atezolizumab erfolgt auf der Grundlage der einarmigen Phase II-Studie IMvigor210 (1) durch einen historischen Vergleich mit dem bisherigen Therapiestandard, der Kombinations-Chemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabin. Direkt vergleichende Evidenz wird die derzeit laufende Phase III-Studie IMvigor130 (2) spätestens im Juni 2021 liefern.</p> <p>Gegenüber der Chemotherapie zeigt die Behandlung mit Atezolizumab klinisch bedeutsame, patientenrelevante Vorteile. Dies sind vor allem:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein im Anwendungsgebiet bisher nicht erreichtes Gesamtüberleben von 15,9 Monaten• Ein erheblich verbessertes Verträglichkeitsprofil mit teils dramatischen Effekten in einzelnen patientenrelevanten Nebenwirkungen• Ein sehr lang anhaltendes Ansprechen auf die Behandlung bei Respondern <p>Aufgrund der im Dossier gezeigten Effekte ist die Roche Pharma AG (im folgenden Roche) weiterhin der Auffassung, dass für Atezolizumab im Anwendungsgebiet ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen berechtigt ist.</p>	<p>1. <u>Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie):</u></p> <p>Für Atezolizumab liegen die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, einarmigen Studie IMvigor210 vor.</p> <p>Insgesamt ist in der Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen von Atezolizumab aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt. Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, die nicht allein durch systematische Verzerrung zustande gekommen sein könnten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5, 15-37 14, 5-19	<p>Kritik an der Festlegung auf Carboplatin/Gemcitabin als einzige Vergleichstherapie</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet B mit Verweis auf die aktuelle deutsche S3-Leitlinie (3) aus, dass in den nationalen und internationalen Leitlinien kein einheitlicher Therapiestandard für dieses Anwendungsgebiet bestehe. Neben der in allen Leitlinien genannten Kombinationschemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabin stellt die deutsche S3-Leitlinie (3) in diesem Zusammenhang fest, dass Patienten „mit einem ungünstigen Risikoprofil kaum Nutzen aus einer Carboplatin-Kombinationschemotherapie ziehen, weshalb als Alternative für diese Patienten eine Monochemotherapie oder Best supportive Care in Betracht“ kämen.</p> <p>Es ist nach Auffassung des IQWiG „daher unklar, inwieweit Cisplatin¹¹ + Gemcitabin für alle betrachteten Patientinnen und Patienten der Maßgabe des Arztes entspricht. Die Einschränkung der Vergleichstherapie durch den pU ausschließlich auf Cisplatin¹¹ + Gemcitabin führt deswegen dazu, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes nicht vollständig abgebildet ist.“</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>1. <u>Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)</u></p> <p>Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</p>

¹¹ Roche geht davon aus, dass hier "Carboplatin + Gemcitabin" gemeint ist, da die Patienten im Anwendungsgebiet für die Cisplatin-Behandlung nicht geeignet sind.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Aus Sicht der Roche ist der Vergleich mit einer Chemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabin die einzige valide und belastbare Grundlage für die Nutzenbewertung von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Die in der S3-Leitlinie genannte Alternative „Best supportive Care“ entspricht nicht der Empfehlung des G-BA aus den Beratungsgesprächen (4) und wird auch vom IQWiG nicht weiter ausgeführt.</p> <p>Zur Alternative Monochemotherapie ist zunächst anzumerken, dass die Empfehlung in der S3-Leitlinie nicht korrekt ist: In Zusammenhang mit der Erstlinienbehandlung von Cisplatin-ungeeigneten Patienten auf Seite 234 („<i>Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil ziehen demnach kaum Nutzen aus einer Carboplatin- Kombinationschemotherapie. Als Alternative kommt für diese Patienten eine Monochemotherapie oder "best supportive care" in Betracht [Monochemotherapie siehe Empfehlung 9.27].</i>“) wird auf die Empfehlung 9.27 verwiesen; diese bezieht sich aber auf die Vinflunin-Monotherapie von Patienten nach platinhaltiger Vorbehandlung (Seite 241) (3).</p> <p>Zugelassene Monochemotherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Doxorubicin und Methotrexat, für diese Wirkstoffe gibt es jedoch im Anwendungsgebiet keinerlei Evidenz, und spielen deshalb im Anwendungsgebiet in der klinischen Praxis keine Rolle. Zusätzlich wird gelegentlich auch Gemcitabin als</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monotherapie bei multimorbiden Patienten eingesetzt. Der Einsatz kommt jedoch überwiegend in der Erhaltungstherapie nach Cisplatin/Gemcitabin-Induktion oder als Letztlinien-Alternative nach der Zweitlinie, nicht aber in der Erstlinie in Betracht.</p> <p>Roche bekräftigt daher ihren Standpunkt, dass die Kombinationstherapie mit Carboplatin/Gemcitabin als einzige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Kombinations-Chemotherapie aus Carboplatin und Gemcitabin sollte im Anwendungsgebiet als ZVT akzeptiert werden.</p>	
25, 13-19	<p>Berechnung der Größe der Zielpopulation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Zielpopulation wird nach Auffassung des IQWiG im Dossier überschätzt.</p> <p>In seinen Nutzenbewertungen zu Atezolizumab in der Behandlung des Urothelkarzinoms schreibt das IQWiG</p> <ul style="list-style-type: none"> für die Erstlinienbehandlung, dass „die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation tendenziell eine Überschätzung dar [stellen]“, da einerseits „die Zielpopulation nicht auf Urothelkarzinome“ eingeschränkt sei und andererseits „Langzeitüberlebende sowie primär in einem lokal fortgeschrittenen oder 	<p>Dem Beschluss werden bezüglich der Patienten in der Erstlinientherapie die Angaben aus dem Dossier zu Pembrolizumab (Beschluss vom 16. März 2018) zugrunde gelegt. Die Herleitung der Patientenzahlen dort ist nachvollziehbar und plausibel, ist jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen. Unsicherheiten bestehen insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht in Frage kommen. In der den Angaben zugrunde gelegten amerikanischen Registerstudie wurden zum einen nur Patienten berücksichtigt, die mit einem Harnblasenkarzinom diagnostiziert wurden. Urothelkarzinome anderer Harnorgane blieben unberücksichtigt. Noch relevanter ist jedoch, dass zum anderen ausschließlich Patienten für eine Cisplatin-Therapie ungeeignet erachtet wurden und somit in die Registerstudie aufgenommen wurden, die eine eingeschränkte</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>metastasierten Stadium diagnostizierte Patienten, die nicht für eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Frage kommen“ (5) enthalte, und</p> <ul style="list-style-type: none"> für die Zweitlinienbehandlung, dass „die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation tendenziell eine Überschätzung dar [stellen]“, da einerseits „die Zielpopulation nicht auf Urothelkarzinome“ eingeschränkt sei und andererseits „Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression in ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium doppelt erfasst“ (6) würden. <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Roche geht davon aus, dass das epidemiologische Modell aus dem Dossier korrekt ist und v.a. auch die Relation der Größe der Patientenpopulationen in der Erst- und Zweitlinientherapie zueinander korrekt wiedergibt (1:1). Die Berücksichtigung der Kommentare des IQWiG führt zu einer gleichen Relation der Patientenpopulationen, allerdings auf einem niedrigeren Niveau. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Anmerkungen ergeben sich folgende Änderungen im epidemiologischen Modell der 1L (hervorgehoben die veränderten Werte):</p>	<p>Nierenfunktion aufwiesen. Weitere Kontraindikationen für eine Cisplatin-haltige Therapie, wie beispielsweise das Vorliegen einer peripheren Neuropathie, einer bestehenden Schädigung des Gehörs und insbesondere einer Herzinsuffizienz wurden nicht herangezogen. Insgesamt ist aus den genannten Gründen davon auszugehen, dass der Anteil Cisplatin-ungeeigneter Patienten an der Gesamtheit der vorliegenden Patientenpopulation höher ist als vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt. Die Patientenzahlen für die Erstlinien-Patienten sind daher potenziell unterschätzt. Ungeachtet dessen stellen die so ermittelten Patientenzahlen die derzeit best-verfügbare Schätzung dar.</p> <p>Die Berechnungen des für dieses Verfahren verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers beruht hingegen maßgeblich auf Mortalitätsraten, basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts. Insbesondere da eine Einschränkung auf die bewertungsgegenständlichen Urothelkarzinome unterbleibt, sind von der vorliegenden Herleitung auch Patienten mit Karzinomen anderen Ursprungs umfasst, was eine potenzielle Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen bedingt.</p> <p>Bezüglich der vorbehandelten Patienten werden dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu Nivolumab (Beschluss vom 21. Dezember 2017) zugrunde gelegt, unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmer von Pembrolizumab, Nivolumab und Atezolizumab, sowie der Angaben aus den jeweiligen Dossierbewertungen des IQWiG.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="271 448 331 491">Ad</th> <th data-bbox="331 448 752 491">Zielpopulation 1L</th> <th data-bbox="752 448 882 491">Männer^a</th> <th data-bbox="882 448 1012 491">Frauen^a</th> <th data-bbox="1012 448 1167 491">Gesamt^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="271 491 331 564">(1)</td> <td data-bbox="331 491 752 564">Population in Deutschland (in tausend)^b in 2018</td> <td data-bbox="752 491 882 564">40.159</td> <td data-bbox="882 491 1012 564">41.413</td> <td data-bbox="1012 491 1167 564">81.573</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 564 331 608">(1)</td> <td data-bbox="331 564 752 608">Sterbefälle C65 Nierenbecken^{b,c}</td> <td data-bbox="752 564 882 608">103</td> <td data-bbox="882 564 1012 608">71</td> <td data-bbox="1012 564 1167 608">174</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 608 331 651">(1)</td> <td data-bbox="331 608 752 651">Sterbefälle C66 Harnleiter^{b,c} in 2018</td> <td data-bbox="752 608 882 651">59</td> <td data-bbox="882 608 1012 651">38</td> <td data-bbox="1012 608 1167 651">97</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 651 331 694">(1)</td> <td data-bbox="331 651 752 694">Sterbefälle C67 Harnblase^{b,c} in 2018</td> <td data-bbox="752 651 882 694">4.549</td> <td data-bbox="882 651 1012 694">1.971</td> <td data-bbox="1012 651 1167 694">6.520</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 694 331 767">(1)</td> <td data-bbox="331 694 752 767">Sterbefälle C68.0 Harnröhre^{b,c} in 2018</td> <td data-bbox="752 694 882 767">16</td> <td data-bbox="882 694 1012 767">14</td> <td data-bbox="1012 694 1167 767">30</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 767 331 874">(1)</td> <td data-bbox="331 767 752 874">Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasiertem Setting in 2017^{b,c,d}</td> <td data-bbox="752 767 882 874">4.727</td> <td data-bbox="882 767 1012 874">2.094</td> <td data-bbox="1012 767 1167 874">6.821</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 874 331 917">(1)</td> <td data-bbox="331 874 752 917">Langzeitüberlebende^d</td> <td data-bbox="752 874 882 917">--</td> <td data-bbox="882 874 1012 917">--</td> <td data-bbox="1012 874 1167 917">--</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 917 331 991">(2)</td> <td data-bbox="331 917 752 991">95% von 1) haben Tumore vom Urothel ausgehend^e</td> <td data-bbox="752 917 882 991">4.491</td> <td data-bbox="882 917 1012 991">1.989</td> <td data-bbox="1012 917 1167 991">6.480</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 991 331 1064">(3)</td> <td data-bbox="331 991 752 1064">Abzüglich 18,4% von 2) sind in UICC Stadium IV bei Diagnose^d</td> <td data-bbox="752 991 882 1064">3.665</td> <td data-bbox="882 991 1012 1064">1.623</td> <td data-bbox="1012 991 1167 1064">5.288</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1064 331 1171">(4)</td> <td data-bbox="331 1064 752 1171">78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4)^f</td> <td data-bbox="752 1064 882 1171">2.877</td> <td data-bbox="882 1064 1012 1171">1.274</td> <td data-bbox="1012 1064 1167 1171">4.151</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1171 331 1262">(5)</td> <td data-bbox="331 1171 752 1262">Abzüglich 774 Patienten aus der (Neo)Adjuvant mit Progress ≤12 Monate^g</td> <td data-bbox="752 1171 882 1262">2.320</td> <td data-bbox="882 1171 1012 1262">1.057</td> <td data-bbox="1012 1171 1167 1262">3.377</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1262 331 1374">(6)</td> <td data-bbox="331 1262 752 1374">für 56%, 37%, 63% von 5) ist eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet^h</td> <td data-bbox="752 1262 882 1374">1.299 (858-1.461)</td> <td data-bbox="882 1262 1012 1374">592 (391-666)</td> <td data-bbox="1012 1262 1167 1374">1.891 (1.249-2.127)</td> </tr> </tbody> </table>	Ad	Zielpopulation 1L	Männer ^a	Frauen ^a	Gesamt ^a	(1)	Population in Deutschland (in tausend) ^b in 2018	40.159	41.413	81.573	(1)	Sterbefälle C65 Nierenbecken ^{b,c}	103	71	174	(1)	Sterbefälle C66 Harnleiter ^{b,c} in 2018	59	38	97	(1)	Sterbefälle C67 Harnblase ^{b,c} in 2018	4.549	1.971	6.520	(1)	Sterbefälle C68.0 Harnröhre ^{b,c} in 2018	16	14	30	(1)	Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasiertem Setting in 2017 ^{b,c,d}	4.727	2.094	6.821	(1)	Langzeitüberlebende^d	--	--	--	(2)	95% von 1) haben Tumore vom Urothel ausgehend^e	4.491	1.989	6.480	(3)	Abzüglich 18,4% von 2) sind in UICC Stadium IV bei Diagnose^d	3.665	1.623	5.288	(4)	78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4) ^f	2.877	1.274	4.151	(5)	Abzüglich 774 Patienten aus der (Neo)Adjuvant mit Progress ≤12 Monate ^g	2.320	1.057	3.377	(6)	für 56%, 37%, 63% von 5) ist eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ^h	1.299 (858-1.461)	592 (391-666)	1.891 (1.249-2.127)	<p>Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen im Dossier zu Nivolumab war rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen versehen. Insbesondere ging aus einigen der herangezogenen Auswertungen nicht hervor, welcher Anteil der darin berücksichtigten Patienten ein für die vorliegende Bewertung relevantes Tumorstadium oder Metastasierungsmuster aufwies. Darüber hinaus übertrug der pharmazeutische Unternehmer Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet, was mit zusätzlichen Unsicherheiten einhergeht.</p> <p>Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. Nichtsdestotrotz stellen die Zahlen eine näherungsweise Schätzung auf Basis der derzeit in ihrer Größenordnung plausibelsten verfügbaren Angaben dar.</p>
Ad	Zielpopulation 1L	Männer ^a	Frauen ^a	Gesamt ^a																																																															
(1)	Population in Deutschland (in tausend) ^b in 2018	40.159	41.413	81.573																																																															
(1)	Sterbefälle C65 Nierenbecken ^{b,c}	103	71	174																																																															
(1)	Sterbefälle C66 Harnleiter ^{b,c} in 2018	59	38	97																																																															
(1)	Sterbefälle C67 Harnblase ^{b,c} in 2018	4.549	1.971	6.520																																																															
(1)	Sterbefälle C68.0 Harnröhre ^{b,c} in 2018	16	14	30																																																															
(1)	Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasiertem Setting in 2017 ^{b,c,d}	4.727	2.094	6.821																																																															
(1)	Langzeitüberlebende^d	--	--	--																																																															
(2)	95% von 1) haben Tumore vom Urothel ausgehend^e	4.491	1.989	6.480																																																															
(3)	Abzüglich 18,4% von 2) sind in UICC Stadium IV bei Diagnose^d	3.665	1.623	5.288																																																															
(4)	78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4) ^f	2.877	1.274	4.151																																																															
(5)	Abzüglich 774 Patienten aus der (Neo)Adjuvant mit Progress ≤12 Monate ^g	2.320	1.057	3.377																																																															
(6)	für 56%, 37%, 63% von 5) ist eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ^h	1.299 (858-1.461)	592 (391-666)	1.891 (1.249-2.127)																																																															

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="277 453 1149 1002"> <tr> <td data-bbox="277 453 338 496">(7)</td> <td data-bbox="338 453 757 496">86,2% von 6) sind GKV-Patientenⁱ</td> <td data-bbox="757 453 1149 496">1.630 (1.077-1.834)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="277 496 1149 1002"> <p>^a Summe von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Berechnungen, stellen gerundete Zahlen dar</p> <p>^b Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W1 (7)</p> <p>^c eigene Berechnung, Quelle: ZfKD (8, 9)</p> <p>^d eigene Berechnung, Quelle: TRM (10–12)</p> <p>^e Chalasani et al. (2009) (13), Deutsche Krebsgesellschaft, NCCN (3, 14)</p> <p>^f eigene Berechnung, Quelle: Wallmeroth et al. (1999) (15)</p> <p>^g eigene Berechnung, 557 Männer und 217 Frauen aus der (Neo)Adjuvanz, die direkt in die Zweitlinientherapie fallen, Quelle: ZfKD (8, 9), Reardon et al. (2015) (16), Hautmann et al. (2012) (17), S3-Leitlinie (3)</p> <p>^h Dash et al. (2006)(18), Pal et al. (2014) (19), Tsao et al. (2012) (20)</p> <p>ⁱ BMG (21)</p> </td> </tr> </table> <p data-bbox="277 1070 1149 1169">Unter Berücksichtigung der aufgeführten Anmerkungen ergeben sich folgende Änderungen im epidemiologischen Modell der 2L (hervorgehoben die veränderten Werte):</p>	(7)	86,2% von 6) sind GKV-Patientenⁱ	1.630 (1.077-1.834)	<p>^a Summe von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Berechnungen, stellen gerundete Zahlen dar</p> <p>^b Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W1 (7)</p> <p>^c eigene Berechnung, Quelle: ZfKD (8, 9)</p> <p>^d eigene Berechnung, Quelle: TRM (10–12)</p> <p>^e Chalasani et al. (2009) (13), Deutsche Krebsgesellschaft, NCCN (3, 14)</p> <p>^f eigene Berechnung, Quelle: Wallmeroth et al. (1999) (15)</p> <p>^g eigene Berechnung, 557 Männer und 217 Frauen aus der (Neo)Adjuvanz, die direkt in die Zweitlinientherapie fallen, Quelle: ZfKD (8, 9), Reardon et al. (2015) (16), Hautmann et al. (2012) (17), S3-Leitlinie (3)</p> <p>^h Dash et al. (2006)(18), Pal et al. (2014) (19), Tsao et al. (2012) (20)</p> <p>ⁱ BMG (21)</p>			
(7)	86,2% von 6) sind GKV-Patientenⁱ	1.630 (1.077-1.834)						
<p>^a Summe von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Berechnungen, stellen gerundete Zahlen dar</p> <p>^b Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W1 (7)</p> <p>^c eigene Berechnung, Quelle: ZfKD (8, 9)</p> <p>^d eigene Berechnung, Quelle: TRM (10–12)</p> <p>^e Chalasani et al. (2009) (13), Deutsche Krebsgesellschaft, NCCN (3, 14)</p> <p>^f eigene Berechnung, Quelle: Wallmeroth et al. (1999) (15)</p> <p>^g eigene Berechnung, 557 Männer und 217 Frauen aus der (Neo)Adjuvanz, die direkt in die Zweitlinientherapie fallen, Quelle: ZfKD (8, 9), Reardon et al. (2015) (16), Hautmann et al. (2012) (17), S3-Leitlinie (3)</p> <p>^h Dash et al. (2006)(18), Pal et al. (2014) (19), Tsao et al. (2012) (20)</p> <p>ⁱ BMG (21)</p>								

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ad</th> <th>Zielpopulation 2L</th> <th>Männer^a</th> <th>Frauen^a</th> <th>Gesamt^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1)</td> <td>Population in Deutschland (in tausend) in 2018^b</td> <td>40.159</td> <td>41.413</td> <td>81.573</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle C65 Nierenbecken^{b,c}</td> <td>103</td> <td>71</td> <td>174</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle C66 Harnleiter^{b,c}</td> <td>59</td> <td>38</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle C67 Harnblase^{b,c}</td> <td>4.549</td> <td>1.971</td> <td>6.520</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle C68.0 Harnröhre^{b,c}</td> <td>16</td> <td>14</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle UC gesamt^{b,c} in 2018</td> <td>4.727</td> <td>2.094</td> <td>6.821</td> </tr> <tr> <td>(2)</td> <td>Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting inklusive Langzeitüberlebende^{b,c,d}</td> <td>4.923</td> <td>2.176</td> <td>7.100</td> </tr> <tr> <td>(3)</td> <td>95% von 2) haben vom Urothel ausgehende Tumore</td> <td>4.677</td> <td>2.067</td> <td>6.745</td> </tr> <tr> <td>(4)</td> <td>78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4)^f</td> <td>3.672</td> <td>1.623</td> <td>5.295</td> </tr> <tr> <td>(5)</td> <td>56,3% von 4) erhalten eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie^g</td> <td>2.067</td> <td>914</td> <td>2.981</td> </tr> <tr> <td>(6)</td> <td>62,6%, 64% von 5) sind Patienten mit Progress nach platinhaltiger Erstlinienchemotherapie^h</td> <td>1.294 (1.294-1.323)</td> <td>572 (572-585)</td> <td>1.866 (1.866-1.908)</td> </tr> <tr> <td>(7)</td> <td>Patienten aus der Neoadjuvanz mit Progress < 12 Monate</td> <td>--</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>(8)</td> <td>86,2% von 6) sind GKV-Patientenⁱ</td> <td colspan="3">1.608 (1.608-1.644)</td> </tr> </tbody> </table>	Ad	Zielpopulation 2L	Männer ^a	Frauen ^a	Gesamt ^a	(1)	Population in Deutschland (in tausend) in 2018 ^b	40.159	41.413	81.573	(1)	Sterbefälle C65 Nierenbecken ^{b,c}	103	71	174	(1)	Sterbefälle C66 Harnleiter ^{b,c}	59	38	97	(1)	Sterbefälle C67 Harnblase ^{b,c}	4.549	1.971	6.520	(1)	Sterbefälle C68.0 Harnröhre ^{b,c}	16	14	30	(1)	Sterbefälle UC gesamt ^{b,c} in 2018	4.727	2.094	6.821	(2)	Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting inklusive Langzeitüberlebende ^{b,c,d}	4.923	2.176	7.100	(3)	95% von 2) haben vom Urothel ausgehende Tumore	4.677	2.067	6.745	(4)	78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4) ^f	3.672	1.623	5.295	(5)	56,3% von 4) erhalten eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie ^g	2.067	914	2.981	(6)	62,6%, 64% von 5) sind Patienten mit Progress nach platinhaltiger Erstlinienchemotherapie ^h	1.294 (1.294-1.323)	572 (572-585)	1.866 (1.866-1.908)	(7)	Patienten aus der Neoadjuvanz mit Progress < 12 Monate	--	--	--	(8)	86,2% von 6) sind GKV-Patientenⁱ	1.608 (1.608-1.644)						
Ad	Zielpopulation 2L	Männer ^a	Frauen ^a	Gesamt ^a																																																																							
(1)	Population in Deutschland (in tausend) in 2018 ^b	40.159	41.413	81.573																																																																							
(1)	Sterbefälle C65 Nierenbecken ^{b,c}	103	71	174																																																																							
(1)	Sterbefälle C66 Harnleiter ^{b,c}	59	38	97																																																																							
(1)	Sterbefälle C67 Harnblase ^{b,c}	4.549	1.971	6.520																																																																							
(1)	Sterbefälle C68.0 Harnröhre ^{b,c}	16	14	30																																																																							
(1)	Sterbefälle UC gesamt ^{b,c} in 2018	4.727	2.094	6.821																																																																							
(2)	Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting inklusive Langzeitüberlebende ^{b,c,d}	4.923	2.176	7.100																																																																							
(3)	95% von 2) haben vom Urothel ausgehende Tumore	4.677	2.067	6.745																																																																							
(4)	78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4) ^f	3.672	1.623	5.295																																																																							
(5)	56,3% von 4) erhalten eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie ^g	2.067	914	2.981																																																																							
(6)	62,6%, 64% von 5) sind Patienten mit Progress nach platinhaltiger Erstlinienchemotherapie ^h	1.294 (1.294-1.323)	572 (572-585)	1.866 (1.866-1.908)																																																																							
(7)	Patienten aus der Neoadjuvanz mit Progress < 12 Monate	--	--	--																																																																							
(8)	86,2% von 6) sind GKV-Patientenⁱ	1.608 (1.608-1.644)																																																																									

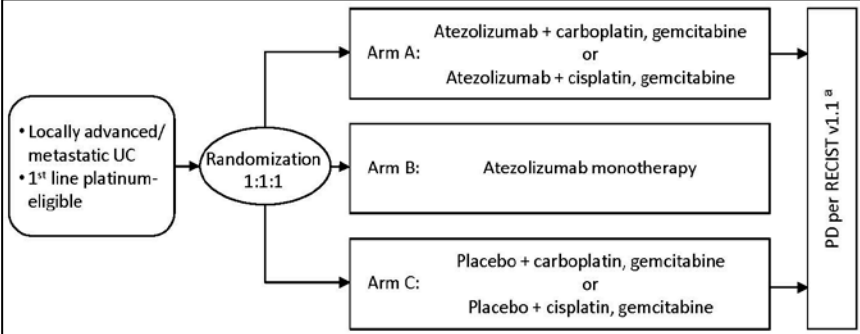
Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>^a Summe von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Berechnungen, stellen gerundete Zahlen dar</p> <p>^b Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W1 (7)</p> <p>^c eigene Berechnung, Mortalität abgerufen beim ZfKD (8, 9)</p> <p>^d eigene Berechnung, Quelle: TRM (10–12)</p> <p>^e Chalasani et al. (2009) (13), Deutsche Krebsgesellschaft, NCCN (3, 14)</p> <p>^f Wallmeroth et al. (1999) (15)</p> <p>^g Galsky et al. (2013) (22)</p> <p>^h eigene Berechnung, Shelley et al. (2011)(23), TRM (10–12), TZBB (24)</p> <p>ⁱ BMG (21)</p> <p>Bei Gegenüberstellung der abgeleiteten GKV-Zielpopulation ergibt sich:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Roche epidemiologisches Modell</th> <th>Berechnung unter Hinweis IQWiG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UC 1L</td> <td>2851 (1883-3207)</td> <td>1630 (1077-1834)</td> </tr> <tr> <td>UC 2L</td> <td>2843 (2843-2888)</td> <td>1608 (1608-1644)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es ergibt sich bei Atezolizumab für die Zweitlinienbehandlung des Urothelkarzinoms unter Berücksichtigung der Hinweise des IQWiG</p>		Roche epidemiologisches Modell	Berechnung unter Hinweis IQWiG	UC 1L	2851 (1883-3207)	1630 (1077-1834)	UC 2L	2843 (2843-2888)	1608 (1608-1644)	
	Roche epidemiologisches Modell	Berechnung unter Hinweis IQWiG									
UC 1L	2851 (1883-3207)	1630 (1077-1834)									
UC 2L	2843 (2843-2888)	1608 (1608-1644)									

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine GKV-Zielpopulation, die im Einklang mit dem G-BA Beschluss vom 21.12.2017 zu Nivolumab (Opdivo®) mit ca.1.500 bis 1.900 GKV-Patienten (25) steht. Dies hat eine gleiche Relation von 1L und 2L zur Folge (1:1) wie beim ursprünglich verwendeten epidemiologischen Modell von Roche. Lediglich das Gesamtniveau ist für das Modell mit den IQWiG-Modifikationen niedriger.	
6, 2-6 8, 19-21	<p>Fehlende Eignung der vorliegenden Evidenz zur Begründung eines Zusatznutzens für Atezolizumab</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet B folgendes aus: „Der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.“</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Die Studie IMvigor210 ist ein früher Teil eines umfassenden Entwicklungsprogramms von Atezolizumab in der Behandlung des Urothelkarzinoms. Die positiven Ergebnisse dieser Studie haben Roche bewogen, in Anbetracht des hohen therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet der Cisplatin-ungeeigneten Patienten die Zulassung bereits auf der Basis dieser Daten zu beantragen.</p> <p>Weiterführende Evidenz wird derzeit mit der Studie IMvigor130 (NCT02807636) generiert; in dieser Studie wird ein randomisierter kontrollierter Vergleich der Chemotherapie, Kombinationstherapie und Atezolizumab-Monotherapie in der Erstlinie sowohl bei</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Teilanwendungsgebiet Ergebnisse einarmiger Studien bzw. einzelner Arme von vergleichenden Studien nicht-adjustiert gegenüber.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cisplatin-geeigneten als auch bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten vorgenommen (2):</p>  <p>A.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt ca. 1200 Patienten werden eingeschlossen • Festlegung der geeigneten Chemotherapie (Cisplatin/Gemcitabin oder Carboplatin/Gemcitabin) nach den Galsky-Kriterien (26) durch den Prüfarzt vor Randomisierung • Stratifizierung der Randomisierung nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ PD-L1-Status (IC0 vs. IC1 vs. IC2/3) ○ Bajorin-Score/Lebermetastasen (0 vs. 1 vs. 2 und/oder Lebermetastasen) ○ Vom Prüfarzt festgelegte Chemotherapie (CisGem vs. CarboGem) 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Gesamtüberleben ist in dieser Studie co-primärer Endpunkt (mit PFS und Verträglichkeit), daher ist die Datenverfügbarkeit Event-getrieben und zurzeit nicht sicher vorhersagbar. Nach dem aktuellen Stand werden Ergebnisse spätestens im Juni 2021 verfügbar sein.</p> <p>Roche sieht die derzeitige Evidenzlage mit dem historischen Vergleich als ausreichend an, um einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Atezolizumab gegenüber der ZvT zu begründen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entfällt</p>	
10,3 11,3	<p>Kritik an der Vollständigkeit und Geeignetheit des historischen Vergleichs zur Ableitung eines Zusatznutzens für Atezolizumab</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass im historischen Vergleich von Roche, im Endpunkt Verträglichkeit, die Datenlage unvollständig sei. Dies begründet das IQWiG damit, dass Vergleichsdaten in UE-Gesamtraten sowie eine vergleichende Darstellung der Klasseneffekte der Immuntherapie („immunvermittelte unerwünschte Ereignisse“) gegenüber der Chemotherapie (Carboplatin/Gemcitabin) fehlen.</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren: Ein historischer Vergleich ist aus Sicht des IQWiG-</p>	<p>Insgesamt ist in der Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen von Atezolizumab aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt. Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, die nicht allein durch systematische Verzerrung zustande gekommen sein könnten. Insbesondere die Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben in der einarmigen Studie IMvigor210 liegen mit 15,9 Monaten im Vergleich zu Ergebnissen unter Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin mit Werten von 7,2 bis 10 Monaten nicht in einer Größenordnung, bei der hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass ein Unterschied nicht allein auf systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Gleiches gilt für die Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Im Rahmen der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten 4 Einzelvergleiche zum Gesamtüberleben, sind nur</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Methodenpapiers 5.0 (27) akzeptabel, wenn sich daraus ein Effekt ergibt, der so groß ist, dass er nicht ausschließlich durch Einwirkungen von Störgrößen erklärbar ist.</p> <p>Ein historischer Vergleich kann immer nur Studien-Informationen verwenden, die zum damaligen Zeitpunkt von Relevanz waren und deshalb publiziert wurden (i.e. berichtete Information). Eine alternative Information wäre die Kenntnis eines wahren Wertes (also einer Information ohne Wahrscheinlichkeitsaussage, i.e. bekannte Information). Ein dramatischer Effekt kann somit nur für Endpunkte dargestellt werden, für die berichtete oder bekannte Information vorliegt.</p> <p>Als Beispiel seien Verträglichkeitsinformationen zu einer historischen Therapie genannt. Nur die damals von Relevanz erscheinenden Informationen sind auch publiziert: Bei historischen Studiendaten zu einer Chemotherapie waren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht relevant und wurden nicht publiziert. Soll diese Chemotherapie mit einer neuen Immuntherapie verglichen werden, so wird dies in Bezug auf immunvermittelte Nebenwirkungen nicht möglich sein. Damit kann der historische Vergleich naturgemäß keine verwertbaren Informationen zum dem Aspekt der immunvermittelten Nebenwirkungen liefern.</p> <p>Mit der Bewertung von Atezolizumab in der Erstlinienbehandlung des cis-ineligibile UC wird vom IQWiG eine zusätzliche Bewertungsbedingung eingeführt: Überblick über die gesamten Endpunkte einer Domäne. Das ist kein Problem, wenn eine Domäne sich nur aus einem oder wenigen klar definierten</p>	<p>die Ergebnisse von 2 Auswertungen statistisch signifikant unterschiedlich.</p> <p>Hinsichtlich spezifischer UE wurden in Ermangelung weiterer Angaben aus den Vergleichsstudien nur solche gegenübergestellt, die in mindestens einer der für den Vergleich herangezogenen Studien erhoben wurden. Zwangsläufig ist diese Gegenüberstellung dadurch auf Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen fokussiert, da alle für den Vergleich herangezogenen Studien Chemotherapien untersuchten. Die Angaben zu spezifischen UE sind aus diesem Grund nicht geeignet eine umfassende Übersicht zu den Schadensaspekten von Atezolizumab zu gewährleisten, sodass einzelne signifikante Vorteile bei spezifischen UE insgesamt nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab in der Erstlinientherapie Cisplatin-ungeeigneter Patienten sind.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkten konstituiert (z.B. Gesamtüberleben), wohl aber, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) die Domäne aus sehr vielen Aspekten (Nebenwirkungen auf Ebene PT oder SOC) besteht, oder wenn (ii) sie hinsichtlich der Anzahl und Wahl der Erhebungsinstrumente einem nicht scharf definierten Bereich entstammen (PROs in QoL) bzw. wenn sehr viele z.T. unterschiedliche Messungen für Teilaspekte vorliegen (Symptome bei Morbidität). <p>Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass für eine Domäne mit vielen (und ev. auch neuen) Aspekten und vielen (und ev. auch neuen) zugehörigen Endpunkten kein historischer Vergleich mehr möglich ist, da diese nie vollständig berichtet worden sind bzw. nie vollständig bekannt sein können.</p> <p>Dies gilt insbesondere auch für die Verträglichkeit, wenn Aspekte einer neuen Klasse von Medikamenten durch die frühere Berichterstattung/Beobachtung nicht abgedeckt sind (und auch nicht abgedeckt sein können), zum Beispiel spezielle, therapiespezifische AEs (AESIs) für einzelne Therapien.</p> <p>Im konkreten Fall bedeutet dies, dass die Information zu immunvermittelten Nebenwirkungen notwendige Randbedingung ist, obwohl diese bei der zugelassenen Vergleichstherapie zum Publikationszeitpunkt nicht relevant war und deshalb nicht berichtet wurde.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine solche zusätzliche Bedingung zum Konzept der dramatischen Effekte würde somit dazu führen, dass dieses Konzept fast ausschließlich in der Mortalität möglich wäre, da dies eine Domäne mit nur einem Endpunkt ist, und für alle anderen Domänen praktisch nicht durchführbar wird. Dieses Vorgehen wird deshalb von Roche als nicht geeignet betrachtet, vor dem Hintergrund, dass eine Einschätzung des Effektes für die frühe Nutzenbewertung notwendig ist.</p> <p>Darüber hinaus wird im Fall der Verträglichkeitsinformation im Zulassungsdossier weiteres Wissen aus den gesamten Entwicklungsstudien über den Effekt der Klasse vorgelegt, auch wenn dies nicht mittels RCT quantifiziert vorgelegt wird.</p> <p>Weiterhin sei darauf verwiesen, dass bei einem vermuteten Verträglichkeitsrisiko das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis fraglich wäre und damit eine Zulassung nicht erfolgt wäre.</p> <p>Zur Vollständigkeit werden im Folgenden die Ergebnisse zu allen Patienten mit immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (imUE) aus der Studie IMvigor210 deskriptiv dargestellt (siehe Tabelle 1 und 2). ImUE sind operationalisiert als alle AESIs die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden sowie sonstige UEs mit unklarer Ätiologie, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden.</p> <p>Ein historischer Vergleich der imUE mit den Carboplatin+Gemcitabin (Carbo/Gem) Vergleichsstudien (Hauptanalyse; n=244) ist aus den oben genannten Gründen nicht</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglich. Eine Annäherung an den Behandlungseffekt von Carbo/Gem wäre die Annahme, dass bei der Behandlung mit Carbo/Gem keine imUE auftreten. Diese Annahme ist für die Effektschätzung extrem anti-konservativ, da in der realen Versorgungssituation nach obiger Definition imUE auch bei einer Behandlung unter Chemotherapie nach aller Wahrscheinlichkeit auftreten werden (28, 29).</p> <p>Bei Verwendung eines logistischen Regressionsmodells zur Schätzung eines relativen Risikos (RR) und einem 95%-Konfidenzintervall (KI) würde ein dramatischer Effekt nach Definition des IQWiG (27) ($RR > 5$ bzw. $RR > 10$; $p\text{-Wert} < 0,01$) bereits dann auftreten, wenn im Atezolizumab-Arm insgesamt 10 imUE auftreten und im CarboGem annahmegemäß kein imUE („Null“)¹² vorliegt. Dies entspräche einem RR von 42,9 [KI: 2,5; 725,5] und einem p-Wert von 0,0092.</p> <p>Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass mit Ausnahme der Kategorie „alle imUE“, für alle anderen Kategorien keine dramatischen Effekte in den imUE zuungunsten von Atezolizumab auftreten. Roche sieht die Kategorie „alle imUE“ jedoch nicht als bewertungsrelevant an, da diese nicht-patientenrelevante unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 1 und 2 enthalten. Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass auf der Ebene einzelner unerwünschter Ereignisse (imUE CTCAE-Grad ≥ 3) keine dramatischen Effekte zuungunsten von Atezolizumab auftreten.</p>	

¹² Die Ereigniszahlen (UE) und Stichprobengrößen wurden in beiden Armen um 0,5 nach oben korrigiert, um dem Nullzellenproblem zu begegnen (siehe vorgeschlagene Methodik IQWiG (27) sowie Methodik des historischen Vergleichs im Nutzendossier Atezolizumab Anwendungsgebiet B(30))

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
	<p>Aufgrund dieser sehr anti-konservativen Analyse sieht Roche die Kritik des IQWiG, dass die Daten zum Vergleich einzelner Endpunkte zu spezifischen UE unvollständig seien, als unbegründet an.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die vorliegende Auswertung zu imAE sowie die Auswertungen aus dem Dossier zu Klasseneffekten der Chemotherapie zeigen, dass in den Chemotherapie-spezifischen UEs dramatische Effekte zugunsten von Atezolizumab vorliegen und in den immunvermittelten UEs keine dramatischen Effekte gegen Atezolizumab stehen. Insgesamt ist aus Sicht von Roche in dieser Kategorie (spezifischen UE) deshalb die Ableitung eines Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber Carbo/Gem gerechtfertigt.</p> <p><i>Tabelle 1: Hauptkategorien immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (imUE)</i></p> <table border="1" data-bbox="273 1082 1106 1350"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">Patienten mit Ereignis</th> <th colspan="2">95%-KI für Ereignisrate [%]</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>UL</th> <th>OL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit imUE</td> <td>119</td> <td>14</td> <td>11,8</td> <td>7,1</td> <td>18,8</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit imUE≥ Grad 3</td> <td>119</td> <td>8</td> <td>6,7</td> <td>3,5</td> <td>12,7</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		n	%	UL	OL	Patienten mit imUE	119	14	11,8	7,1	18,8	Patienten mit imUE≥ Grad 3	119	8	6,7	3,5	12,7	
Endpunkt	N			Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]																		
		n	%	UL	OL																			
Patienten mit imUE	119	14	11,8	7,1	18,8																			
Patienten mit imUE≥ Grad 3	119	8	6,7	3,5	12,7																			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																																																			
	Patienten mit imSUE	119	6	5,0	2,3	10,6																																														
	Patienten mit Behandlungs-abbruch wegen imUE	119	2	1,7	0,5	5,9																																														
	KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls																																																			
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">Patienten mit Ereignis</th> <th colspan="2">95%-KI für Ereignisrate [%]</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>UL</th> <th>OL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Autoimmun-Kolitis</td> <td>119</td> <td>1</td> <td>0,8</td> <td>0,2</td> <td>4,6</td> </tr> <tr> <td>Erhöhter Bilirubin-Gehalt im Blut</td> <td>119</td> <td>2</td> <td>1,7</td> <td>0,5</td> <td>5,9</td> </tr> <tr> <td>Kolitis</td> <td>119</td> <td>1</td> <td>0,8</td> <td>0,2</td> <td>4,6</td> </tr> <tr> <td>Lebererkrankung</td> <td>119</td> <td>1</td> <td>0,8</td> <td>0,2</td> <td>4,6</td> </tr> <tr> <td>Ausschlag</td> <td>119</td> <td>1</td> <td>0,8</td> <td>0,2</td> <td>4,6</td> </tr> </tbody> </table>						Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		n	%	UL	OL	Autoimmun-Kolitis	119	1	0,8	0,2	4,6	Erhöhter Bilirubin-Gehalt im Blut	119	2	1,7	0,5	5,9	Kolitis	119	1	0,8	0,2	4,6	Lebererkrankung	119	1	0,8	0,2	4,6	Ausschlag	119	1	0,8	0,2	4,6						
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]																																																
		n	%	UL	OL																																															
Autoimmun-Kolitis	119	1	0,8	0,2	4,6																																															
Erhöhter Bilirubin-Gehalt im Blut	119	2	1,7	0,5	5,9																																															
Kolitis	119	1	0,8	0,2	4,6																																															
Lebererkrankung	119	1	0,8	0,2	4,6																																															
Ausschlag	119	1	0,8	0,2	4,6																																															

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="280 451 1048 683"> <tr> <td>Rhabdomyolysis</td> <td>119</td> <td>1</td> <td>0,8</td> <td>0,2</td> <td>4,6</td> </tr> <tr> <td>Rheumatoide Arthritis</td> <td>119</td> <td>1</td> <td>0,8</td> <td>0,2</td> <td>4,6</td> </tr> </table> <p data-bbox="280 560 1048 683">KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls</p> <p data-bbox="280 699 1048 730"><i>(imUE); Ebene einzelner unerwünschter Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3</i></p> <p data-bbox="280 754 1048 786"><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p data-bbox="280 802 1048 930">Die Darstellung des historischen Vergleichs ist auf der Basis der verfügbaren Daten vollständig und sollte zur Bewertung des Zusatznutzens auf Basis dramatischer Effekte herangezogen werden.</p>	Rhabdomyolysis	119	1	0,8	0,2	4,6	Rheumatoide Arthritis	119	1	0,8	0,2	4,6	<p data-bbox="1064 451 1164 699"><i>Tabelle 2: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse</i></p>
Rhabdomyolysis	119	1	0,8	0,2	4,6									
Rheumatoide Arthritis	119	1	0,8	0,2	4,6									
5, 9-11	<p data-bbox="280 962 1164 1058">Kritik an der Operationalisierung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (imUE) sowie der unvollständige Darstellung der imUE</p> <p data-bbox="280 1074 1164 1106">Anmerkung:</p> <p data-bbox="280 1121 1164 1289">Das IQWiG kritisiert in seiner Stellungnahme, dass „die Operationalisierung immunvermittelter UE in der Studie IMvigor210 auf einer Liste präspezifizierter UE [beruhe] und [...] daher ungeeignet [sei], alle immunvermittelten UE der Studie IMvigor210 zu erfassen.“</p> <p data-bbox="280 1305 1164 1337">Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p data-bbox="280 1353 1164 1385">Im Folgenden wird zu verschiedenen Aspekten der Verträglichkeit</p>	<p data-bbox="1182 962 2067 1385">Hinsichtlich spezifischer UE wurden in Ermangelung weiterer Angaben aus den Vergleichsstudien nur solche gegenübergestellt, die in mindestens einer der für den Vergleich herangezogenen Studien erhoben wurden. Zwangsläufig ist diese Gegenüberstellung dadurch auf Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen fokussiert, da alle für den Vergleich herangezogenen Studien Chemotherapien untersuchten. Die Angaben zu spezifischen UE sind aus diesem Grund nicht geeignet eine umfassende Übersicht zu den Schadensaspekten von Atezolizumab zu gewährleisten, sodass einzelne signifikante Vorteile bei spezifischen UE insgesamt nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab in der Erstlinientherapie Cisplatin-ungeeigneter Patienten sind.</p>												

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Atezolizumab Stellung genommen.</p> <p>Insgesamt betrachtet besitzt Atezolizumab ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil für eine Erstlinientherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms.</p> <p>UE Grad ≥ 3 wurden bei 58 von 119 Patienten dokumentiert. Dies entspricht 48,7% (95% KI: [39,94; 57,62]) der Sicherheitspopulation. Bei 16,8% aller Patienten wurden die UE Grad ≥ 3 als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft. Vorrangig handelte es sich bei den UE Grad ≥ 3 um Grad 3 UE (35,3%, 95% KI: [27,29; 44,22]). Grad 4 UE wurden bei 10,1% (95% KI: [5,86; 16,80]) dokumentiert (Nutzendossier Modul 4B, Seite 164 (30)).</p> <p>Die hier beobachtete Inzidenz der UE Grad ≥ 3 entspricht der für eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in dieser Indikation zu erwartenden und spiegelt die Ergebnisse anderer Atezolizumab-Studien wider.</p> <p>Immunologische UEs stellen sehr unterschiedliche Erkrankungen dar, an denen viele verschiedene Organsysteme beteiligt sind (z.B. Hypo- und Hyperthyreose, Diabetes mellitus usw.) Diese Erkrankungen kommen auch unabhängig von der Krebsimmuntherapie vor.</p> <p>Aufgrund dieser unterschiedlichen Entitäten existiert derzeit keine ausschließlich auf MedDRA-basierte Operationalisierung oder ein validierter Biomarker, der alle immunologischen UEs sicher erfasst.</p> <p>Um eine einheitliche Darstellung der immunvermittelten UE über</p>	

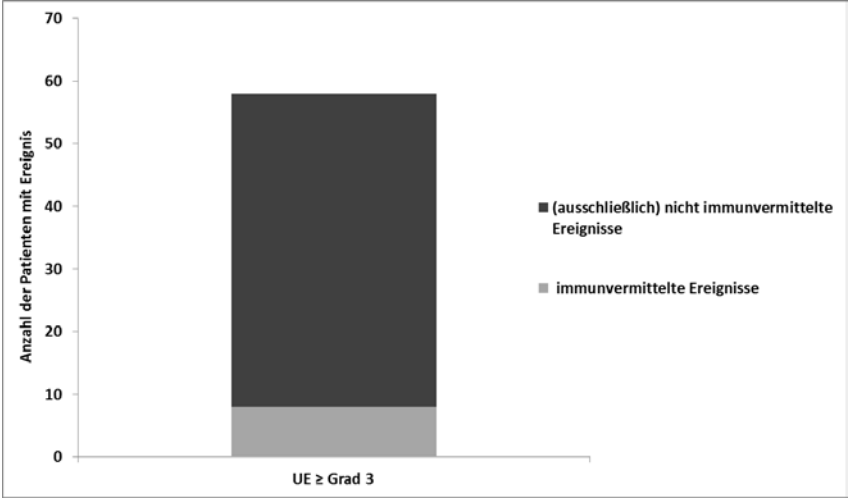
Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>alle drei Atezolizumab Dossiers sicherzustellen, werden im Folgenden die immunvermittelten UE („immune-mediated AEs“) für die Kohorte 1 (IMvigor210) wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle AESIs die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden • Sonstige UEs mit unklarer Ätiologie, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden <p>Die beschriebene Operationalisierung für immunvermittelte UE stellt ein grobes Surrogat für die immunologischen UEs dar, welches vom IQWiG als alleiniger Parameter für die Bewertung der immunologischen UEs der beiden anderen zu bewertenden Atezolizumab-Dossiers (NSCLC, Zweitlinie Urothelkarzinom) herangezogen wurde. Roche nimmt diesen Ansatz des IQWiG zur Kenntnis und stellt nachfolgend aus Transparenzgründen Ergebnisse für die Endpunkte „Patienten mit immunvermittelten UE“, „Patienten mit immunvermittelten schwerwiegenden UE“, „Patienten mit immunvermittelten UE vom CTCAE-Grad ≥ 3“ sowie „Patienten mit Behandlungsabbruch wegen immunvermittelte UE“ dar (Tabelle 3).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Tabelle 3: Ergebnisse für die Endpunkte Patienten mit immunvermittelten unerwünschten Ereignissen, Patienten mit immunvermittelten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Patienten mit Behandlungsabbruch wegen immunvermittelten UE, Patienten mit immunvermittelten unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 sowie UE \geq Grad 3 aus der Kohorte 1, IMvigor210, Safety-Population</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">Patienten mit Ereignis</th> <th colspan="2">95%-KI für Ereignisrate [%]</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>UL</th> <th>OL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit UE Grad ≥ 3</td> <td>119</td> <td>58</td> <td>48,7</td> <td>39,9</td> <td>57,6</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit imUE</td> <td>119</td> <td>14</td> <td>11,8</td> <td>7,1</td> <td>18,8</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit imUE \geq Grad 3</td> <td>119</td> <td>8</td> <td>6,7</td> <td>3,5</td> <td>12,7</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit imSUE</td> <td>119</td> <td>6</td> <td>5,0</td> <td>2,3</td> <td>10,6</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen imUE</td> <td>119</td> <td>2</td> <td>1,7</td> <td>0,5</td> <td>5,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), OL: oberes Limit des Konfidenzintervalls, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UL: unteres Limit des Konfidenzintervalls</p>	Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]		n	%	UL	OL	Patienten mit UE Grad ≥ 3	119	58	48,7	39,9	57,6	Patienten mit imUE	119	14	11,8	7,1	18,8	Patienten mit imUE \geq Grad 3	119	8	6,7	3,5	12,7	Patienten mit imSUE	119	6	5,0	2,3	10,6	Patienten mit Behandlungsabbruch wegen imUE	119	2	1,7	0,5	5,9	
Endpunkt	N			Patienten mit Ereignis		95%-KI für Ereignisrate [%]																																				
		n	%	UL	OL																																					
Patienten mit UE Grad ≥ 3	119	58	48,7	39,9	57,6																																					
Patienten mit imUE	119	14	11,8	7,1	18,8																																					
Patienten mit imUE \geq Grad 3	119	8	6,7	3,5	12,7																																					
Patienten mit imSUE	119	6	5,0	2,3	10,6																																					
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen imUE	119	2	1,7	0,5	5,9																																					

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Die folgende Abbildung zeigt die Anzahl der Patienten mit immunvermittelten UEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 sowie von allen Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥ 3. Insgesamt ist festzustellen, dass die immunvermittelten UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 nur einen sehr geringen Anteil von 13,8% (8 von 58 Patienten mit Ereignis) aller UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 ausmachen.</p>  <table border="1"><caption>Data for Abbildung 1</caption><thead><tr><th>Kategorie</th><th>Anzahl der Patienten</th></tr></thead><tbody><tr><td>immunvermittelte Ereignisse</td><td>8</td></tr><tr><td>(ausschließlich) nicht immunvermittelte Ereignisse</td><td>50</td></tr><tr><td>Gesamt</td><td>58</td></tr></tbody></table> <p>Abbildung 1: Anteil der immunvermittelten UE \geq Grad 3 an der jeweiligen Gesamtereignisanzahl UE \geq Grad 3</p> <p>Die immunologischen Nebenwirkungen der Atezolizumab Therapie sind im Risk Management Plan als identifizierte Risiken</p>	Kategorie	Anzahl der Patienten	immunvermittelte Ereignisse	8	(ausschließlich) nicht immunvermittelte Ereignisse	50	Gesamt	58	
Kategorie	Anzahl der Patienten									
immunvermittelte Ereignisse	8									
(ausschließlich) nicht immunvermittelte Ereignisse	50									
Gesamt	58									

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beschrieben und werden im klinischen Alltag in der Regel einfach mit Kortikosteroiden behandelt. Sie stellen nur in Ausnahmefällen einen Grund dar, die Therapie abzubrechen. Es ist in der IMvigor210 Studie kein Patient an einer immunologischen Nebenwirkung verstorben.</p> <p>Atezolizumab wurde bislang an insgesamt 31.818 Patienten angewendet. Diese Patientenzahlen umfassen sowohl die Anwendung bei Patienten vor Zulassung seit dem DIBD (= development international birth date am 11 Mai 2011) an 13.609 Patienten im Rahmen von klinischen Studien und an 2.322 Patienten im Rahmen von Expanded Access und Compassionate Use Programmen sowie nach Zulassung seit dem IBD (= international birth date am 18 Mai 2016) an 15.887 Patienten außerhalb von klinischen Studien.</p> <p>Die in der Studie IMVigor210 unter der Behandlung mit Atezolizumab aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs. Des Weiteren sind keine neuen, bislang nicht bekannten Nebenwirkungen aufgetreten (31, 32). Nach mittlerweile über 31.000 behandelten Patienten ist das Sicherheitsprofil von Atezolizumab etabliert. Das Sicherheitsprofil von Atezolizumab in der Indikation UC entspricht den anderen Indikationen dieses Wirkstoffes.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entfällt</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4, 16-22 6, 5-7 9, 24 bis 10, 2	<p>Kritik am Claim: Vorteil im Gesamtüberleben von Atezolizumab gegenüber Carboplatin+Gemcitabin</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet B (Erstlinienbehandlung Cisplatin-ungeeigneter Patienten) folgendes aus: „Aufgrund des vom pU durchgeführten Vergleichs einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien, ist die Ergebnisunsicherheit hoch. Die Effektgrößen, die der pU zum Gesamtüberleben zeigt, ist jedoch nicht ausreichend groß, als dass er nicht allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden könnte. Eine Aussage zum Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben ist daher auf Basis der präsentierten Ergebnisse nicht möglich.“</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Aus Sicht von Roche repräsentiert das Gesamtüberleben in der Studie IMvigor210 mit 15,9 Monaten ein bisher noch nicht erreichtes Resultat im vorliegenden Anwendungsgebiet - der Unterschied gegenüber der Carboplatin+Gemcitabin-Therapie wird als medizinisch relevant angesehen.</p> <p>Die im historischen Vergleich berichteten Ergebnisse zum Gesamtüberleben von Atezolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin (De Santis et al. 2012 (33) HR 0,58 [0,43; 0,80] insgesamt HR: 0,45 [0,30;0,67] bis HR 0,63 [0,31;1,27]) werden des Weiteren durch eine von Roche durchgeführte Real-World-Daten-</p>	<p>Insgesamt ist in der Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen von Atezolizumab aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt. Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, die nicht allein durch systematische Verzerrung zustande gekommen sein könnten. Insbesondere die Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben in der einarmigen Studie IMvigor210 liegen mit 15,9 Monaten im Vergleich zu Ergebnissen unter Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin mit Werten von 7,2 bis 10 Monaten nicht in einer Größenordnung, bei der hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass ein Unterschied nicht allein auf systematische Verzerrung zurückzuführen ist.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie auf der Basis von Individualdaten des „US Department of Veterans Affairs“ ((34) Manuskript in Vorbereitung zur Publikation¹³) und der IMVigor210 bestätigt. Der Vergleich in dieser Studie beruht auf individuellen Patientendaten (IPD) aus dem Corporate Data Warehouse (CDW) des amerikanischen Kriegsveteranenministeriums (US Department of Veterans Affairs, VA), das mit der Gesundheitsversorgung der amerikanischen Veteranen betraut ist¹⁴. Aus dem CDW wurden Patienten mit de novo- oder rezidivierendem mUC durch ICD9/10 Diagnosecodes identifiziert (mUC Diagnose zwischen 1. Januar 2006 und 30. August 2017). Für die Analyse waren nur diejenigen mUC Patienten geeignet, die als Erstlinientherapie mit Carbo/Gem behandelt wurden. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Therapien sicherzustellen, wurden sowohl die Ein- als auch die Ausschlusskriterien der IMvigor210-Studie in den VA-Daten repliziert. Mögliche ungleiche Verteilungen in den klinisch relevanten Patienten-Charakteristika zwischen den beiden Patientengruppen (IMvigor210 und VA) wurden mit zwei unterschiedlichen Matchingverfahren ausgeglichen, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen. Als Verfahren wurde sowohl das „Propensity Score Matching (PSM) (Inverse Probability Weighting)“ als auch das „entropy-Balancing (EB)“ verwendet. Nach dem Matching wurden Hazard Ratios (HR) mittels eines Cox-</p>	

¹³ „Comparative effectiveness of non-cisplatin first-line therapies for metastatic urothelial carcinoma: phase 2 IMvigor210 study vs US patients treated in the Veterans Health Administration“

¹⁴ Weitere Details s. „Technisches Dokument“ (34)

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Regressionsmodells geschätzt.</p> <p>Im Atezolizumab-Arm befanden sich 110 und im Carbo/Gem-Arm (VA) 120 Patienten. In der Analyse konnten nur Männer berücksichtigt werden.</p> <p>Die Ergebnisse der beiden Matchingverfahren sind in der folgenden Tabelle¹⁵ dargestellt; die medianen Überlebenszeiten und HRs lagen in einer ähnlichen Größenordnung wie im historischen Vergleich des Dossiers.</p> <p>Das PSM, welches a priori als Auswertungsmethodik definiert wurde, zeigt jedoch gegenüber dem EB einen geringeren Grad der Balancierung¹⁵ der klinisch relevanten Patientencharakteristika. Dieser Unterschied in der Balancierung könnte die Signifikanzunterschiede in den beiden Analysen erklären.</p> <p><i>Tabelle 4: Ergebnisse entropy-Balancing und Propensity Score Matching</i></p> <table border="1" data-bbox="273 1040 1093 1287"> <thead> <tr> <th>Modell</th> <th>Medianes OS Atezolizumab</th> <th>Medianes OS Carbo/Gem</th> <th>HR (95% KI)</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EB</td> <td>15</td> <td>8,7</td> <td>0,67 (0,48-0,94)</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>PSM</td> <td>13,6</td> <td>9,4</td> <td>0,73 (0,52-1,02)</td> <td>0,07</td> </tr> </tbody> </table>	Modell	Medianes OS Atezolizumab	Medianes OS Carbo/Gem	HR (95% KI)	p-Wert	EB	15	8,7	0,67 (0,48-0,94)	0,02	PSM	13,6	9,4	0,73 (0,52-1,02)	0,07	
Modell	Medianes OS Atezolizumab	Medianes OS Carbo/Gem	HR (95% KI)	p-Wert													
EB	15	8,7	0,67 (0,48-0,94)	0,02													
PSM	13,6	9,4	0,73 (0,52-1,02)	0,07													

¹⁵ Weitere Details s. „Technisches Dokument“ (34)

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt zeigen die Ergebnisse der auf Individualdaten basierenden Real-World Data Studie ähnliche Ergebnisse wie die des historischen Vergleichs im Dossier. Die Ergebnisse stärken die Aussage zur Vorteilhaftigkeit von Atezolizumab im Gesamtüberleben gegenüber der zVT Carboplatin+Gemcitabin.</p> <p>Eine detaillierte Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse ist im Anhang dieser Stellungnahme zu finden (34).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vom IQWiG genannte Ergebnisunsicherheit in Bezug auf das Gesamtüberleben wird durch die vorgelegte Analyse der VA-Daten reduziert, das gegenüber Carboplatin/Gemcitabin verlängerte Gesamtüberleben sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
Kein unmittelbarer Bezug	<p>Die Dauer des objektiven Ansprechens wird in der IQWiG-Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Mit Atezolizumab steht eine neue Behandlungsmöglichkeit des UC in der Erstlinie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten zur Verfügung, die sicher nicht weniger wirksam und dabei deutlich besser verträglich ist, als der aktuelle Behandlungsstandard (Carboplatin/Gemcitabin).</p> <p>Zudem bietet Atezolizumab die Perspektive eines echten</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Langzeitansprechens und –überlebens: Die Dauer des Ansprechens lag zum Zeitpunkt des letzten im Dossier verwendeten Datenschnitts bei mindestens 14 Monaten (Median: Nicht erreicht). Die Aussicht auf ein so langes Ansprechen ist in einer bis dato nicht zufriedenstellenden Therapiesituation für Arzt und Patient(in) als besonders wertvoll einzuschätzen.	
16, 13-24 24, 16-26	<p>Kritik Beschränkung der Quellenrecherche und der Zielpopulation auf das UICC-Stadium IV</p> <p>Das IQWiG bemängelt im Zusammenhang mit der Literaturrecherche sowie in der Berechnung des epidemiologischen Modells, dass Patienten Im Stadium II/III nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Die Recherche wurde mit einem Suchblock zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom eingeschränkt, um ein möglichst präzises Suchergebnis in Bezug auf die Fragestellung zu liefern.</p> <p>Diese Einschränkung ist sachgerecht, da die in den Dossiers verwendete Definition von „lokal fortgeschrittenen oder metastasiert“ als UICC-Stadium IV (T4b/N0/M0, jedes T/N1-3/M0 oder jedes T/jedes N/M1) zugrunde gelegt wurde.</p> <p>Die vom IQWiG geäußerte Kritik an dieser Einschränkung in den bibliografischen Recherchen – und im Übrigen auch in der Berechnung der Zielpopulation, s. dort – basiert offenbar darauf, dass das IQWiG diese Definition nicht akzeptiert und die</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auffassung vertritt, dass „lokal fortgeschrittenen oder metastasiert“ auch Patienten im Stadium III und ggf. auch II mit einschließe (siehe S. 24 Nutzenbewertung 1L UC und S. 55 Nutzenbewertung 2L UC). Diese Auffassung ist nicht sachgemäß, da Patienten im Stadium II/III grundsätzlich operabel sind und adjuvant bzw. neoadjuvant behandelt werden (3). Patienten im Stadium II und III sind also nicht Teil des Anwendungsgebiets</p> <p>Dies wird durch die drei beispielhaft vom IQWiG angeführten Studien (35–37) bekräftigt: In den Studien waren jeweils Patienten mit verschiedenen Stadien eingeschlossen, das fortgeschrittenste davon war Stadium T4a NX M0 (=UICC-Stadium III, nicht metastasiert). In keiner der Studien waren Patienten im Stadium IV eingeschlossen, und alle genannten Studien beziehen sich auf die neoadjuvante Behandlung. Somit ist keine dieser Studien im Anwendungsgebiet relevant.</p> <p>Die Recherchen wurden demnach von Roche sachgemäß durchgeführt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Vorbehalte aufgrund der Beschränkung der Literaturrecherche und der epidemiologischen Berechnungen auf das UICC-Stadium IV sind unbegründet und sollten gestrichen werden.</p>	

Ergänzende Darstellung 9

Neuer Datenschnitt für die IMVigor210 auf Grund einer Post-Marketing-Verpflichtung gegenüber der FDA

Anmerkung:

Im Rahmen einer Post-Marketing-Verpflichtung wurde Genentech Inc. (Roche) von der FDA aufgefordert, die mediane Dauer des Ansprechens für alle Patienten der Studie IMVigor210 zu erheben.

Der Ergebnisbericht vom 27. November 2017 liefert aktuelle Ergebnisse zu den Wirksamkeitsendpunkten ORR, DOR, und OS für die Kohorte 2 (38). Im Rahmen der Datenerhebung für die Kohorte 2 wurden auch Ergebnisse zur Wirksamkeit für die Kohorte 1 erhoben, die aus Transparenzgründen im Folgenden dargestellt werden:

Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt nun 29,3 Monate. Die objektive Ansprechrate (IRF) lag in der ITT Population der bewertungsrelevanten Kohorte 1 bei 26,1%, die mediane Dauer des Ansprechens war noch nicht erreicht, und der Median für das Gesamtüberleben lag bei 16,3 Monaten.

Tabelle 5: Aktualisierte Ergebnisse der Objektiven Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und des Gesamtüberlebens der Kohorte 1 von IMVigor210

	IC 2/3 N=32	IC 1/2/3 N=80	ITT N=119
ORR IRF-RECIST v1.1 n (%; 95% CI)	10 (31.3%; 16.1, 50.0)	23 (28.8%; 19.2, 40.0)	31 (26.1%; 18.4, 34.9)
CR	4 (12.5%; 3.5, 29.0)	7 (8.8%; 3.6, 17.2)	10 (8.4%; 4.1, 14.9)
PR	6 (18.8%; 7.2, 36.4)	16 (20.0%; 11.9, 30.4)	21 (17.6%; 11.3, 25.7)
Duration of response by IRF median months	NE	30.4	NE
range	10.6 ^a to 30.4 ^a	4.1 ^a to 30.4 ^a	3.7 to 33.1 ^a
OS			
median months (95% CI)	12.3 (6.01, NE)	15.9 (9.8, 24.9)	16.3 (10.4, 24.5)
12-months % (95% CI)	52.4% (34.9, 69.9)	56.1% (45.0, 67.2)	58.1% (49.1, 67.2)
24-months % (95% CI)	39.3% (22.1, 56.5)	45.4% (34.2, 56.6)	48.3% (39.1, 57.5)

IRF: Unabhängige Bewertungseinrichtung, ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben

Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Der Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Kohorte 1 ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt. Das Ergebnis der Kaplan-Meier-Analyse ist konsistent mit den Ergebnissen der vorangegangenen Datenschnitte und deutet im Vergleich zu historischen Kontrollen auf eine Verringerung der Sterberate über den Beobachtungszeitraum hin. So liegt die 1-Jahres-Überlebensrate in der historischen Vergleichsstudie EORTC 30986 (33) unter 40%, während die 1-Jahres-Überlebensrate in der IMvigor210 Studie bei knapp 60% und die 2-Jahres-Überlebensrate noch über 48% liegt.

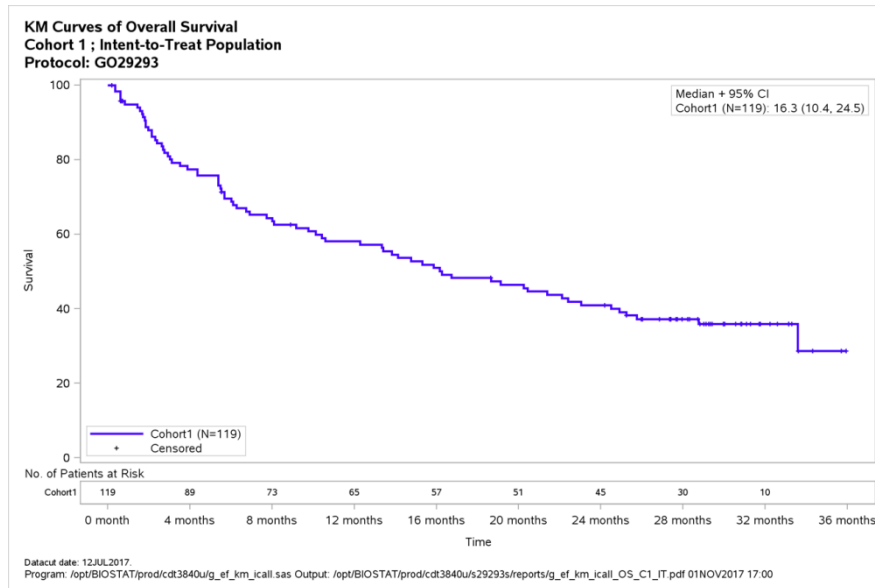


Abbildung: Aktualisierter Kaplan-Meier-Plot für Endpunkt Gesamtüberleben in Kohorte 1 aus IMvigor210

Roche weist jedoch darauf hin, dass der aktualisierte Datenschnitt für die Kohorte 1 der Studie IMvigor210 lediglich aus Transparenzgründen dargestellt wird und von Seiten der Roche nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird, da Daten zur Verträglichkeit im Rahmen dieses FDA-getriggerten

	Datenschnitts für die Wirksamkeit nicht erhoben wurden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> n.a.	
--	--	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* (London, England) 2017; 389(10064):67–76.
2. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA: Protokollversion 5; [EUDRACT-Nr. 2016-000250-35]; 2017.
3. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: Langversion 1.1 – November 2016, AWMF-Registernummer: 032/038OL; 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-078 Atezolizumab zur Behandlung des Blasenkarzinoms; 20.10.2016.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung A17-51. Version 1.0. 2017.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (Urothelkarzinom nach Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung A17-52. Version 1.0 2017.
7. DESTATIS. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060, Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2013; 2015; 28.04.2015.
8. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Prävalenz des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnröhre (C68.0). Inzidenz und Mortalität der Harnröhre (C68.0). Auskunft auf Anfrage. Nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenstand; 2017; 13.01.2017.
9. Robert Koch-Institut. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Mortalität des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnblase (C67). Nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenstand: 3.11.2016; 2017.
10. Tumorregister München. Spezielle Auswertung Survival ICD-10 C66 Uretertumor.; 2016.
11. Tumorregister München. Spezielle Auswertung Survival ICD-10 C65 Nierenbeckentumor.; 2016.
12. Tumorregister München. Spezielle Auswertung Survival. ICD-10 C67 Blasenkarzinom.; 2016.
13. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2009; 3(6 Suppl 4):S193-8.
14. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder cancer. Version 5 - May 25, 2017; 2017.

15. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int* 1999; 62(2):69–75.
16. Reardon ZD, Patel SG, Zaid HB, Stimson CJ, Resnick MJ, Keegan KA et al. Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally advanced muscle-invasive bladder cancer: a sign of changing tides. *Eur Urol* 2015; 67(1):165–70.
17. Hautmann RE, Petriconi RC de, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012; 61(5):1039–47.
18. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006; 107(3):506–13.
19. Pal SK, Ruel N, Villegas S, Chang M, DeWalt K, Wilson TG et al. CKD-EPI and cockcroft-gault equations identify similar candidates for neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *PLoS One* 2014; 9(4):e94471.
20. Tsao C-K, Moshier E, Seng SM, Godbold J, Grossman S, Winston J et al. Impact of the CKD-EPI equation for estimating renal function on eligibility for cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2012; 10(1):15–20.
21. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2016 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand 16. März 2017.
22. Galsky MD, Chowdhury S, Bellmunt J, Wong Y-N, Recine F, Pal SK et al. Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with metastatic urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl: abstract 4525).
23. Shelley M, Cleves A, Wilt TJ, Mason M. Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; Apr 13:4.
24. Tumorzentrums Land Brandenburg e. V. Qualitätsbericht 2013 – Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister: Überarbeitete Auflage 2014; 2014.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom); 2017.
26. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29(17):2432–8.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017; 10.07.2017.
28. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, Giorgi U de et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2017.
29. Tanji N, Fukumoto T, Miura N, Yanagihara Y, Shirato A, Azuma K et al. Combined chemotherapy with gemcitabine and carboplatin for metastatic urothelial carcinomas in patients with high renal insufficiency. *Int J Clin Oncol* 2013; 18(5):910–5.
30. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Atezolizumab (Tecentriq®): Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten

Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden; 25.09.2017.

31. Genentech - a Member of the Roche Group. Periodic benefit-risk evaluation report atezolizumab: Section 5, PBRER 1081969 (DLP 17 November 2017; Reporting Intervall 18 May 2017 to 17 November 2017); unpublished.
32. Genentech - a Member of the Roche Group. Development Safety Update Report. Tecentriq® / atezolizumab / RO5541267: 11 Mai 2016 - 17 Mai 2017; 2017.
33. Santis M de, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30(2):191–9.
34. Roche Pharma AG. Technisches Dokument: Indirekter adjustierter Vergleich zwischen Atezolizumab und der zVT Carbo/Gem; 2018.
35. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MKB. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(16):2171–7.
36. Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, Masumori N, Fujimoto H, Hirao Y et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. *Ann Oncol* 2014; 25(6):1192–8.
37. Osman MA, Gabr AM, Elkady MS. Neoadjuvant chemotherapy versus cystectomy in management of stages II, and III urinary bladder cancer. *Arch Ital Urol Androl* 2014; 86(4):278–83.
38. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Supplemental Results Report For Study IMvigor210 (GO29293).: Research Report No. 1083045, 2017 Nov.; November 2017.

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	19. Januar 2018
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentriq® Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Atezolizumab ist der erste für den klinischen Einsatz verfügbare Antikörper gegen PD-L1. Die bisher verfügbaren Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet boten einen begrenzten Überlebensvorteil bei beträchtlicher Toxizität, und entsprechend ist der therapeutische Bedarf hoch.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Atezolizumab erfolgt auf der Grundlage der randomisierten Phase III-Studie IMvigor211 (1) durch einen direkten Vergleich mit dem bisherigen Therapiestandard, der Chemotherapie mit Vinflunin.</p> <p>Gegenüber der Chemotherapie zeigt die Behandlung mit Atezolizumab klinisch bedeutsame, patientenrelevante Vorteile. Dies sind vor allem:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein signifikantes, erheblich verbessertes Verträglichkeitsprofil• Signifikante Vorteile in der Morbidität• Ein sehr lang anhaltendes Ansprechen auf die Behandlung mit einem gegenüber der Chemotherapie signifikant verlängertem Gesamtüberleben bei Therapieansprechern• Eine Steigerung des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation gegenüber Chemotherapie und ein mindestens gleichlanges Gesamtüberleben gegenüber Vinflunin-stratifizierten Patienten <p>Aufgrund der im Dossier gezeigten Effekte teilen wir die Einschätzung des IQWiGs zu einem beträchtlichen Zusatznutzens, allerdings mit der Aussagesicherheit „Hinweis“ statt eines „Anhaltspunktes“.</p>	<p><u>Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie:</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung des vorliegenden Anwendungsgebiets von Atezolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis der Studie IMvigor211 vor.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da insbesondere eine Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise als „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens liegt eine offene, randomisierte und aktiv-kontrollierte Studie vor (IMvigor211). Das Verzerrungspotential auf Studienebene und bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und zur Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt anzusehen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7, 28-29 26, 11-19 36, 3-4 46, 17 bis 47, 2	<p>Darstellung der immunvermittelten UE</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass „im Dossier lediglich für die Gesamtrate der immunvermittelten UE ein[en] Effektschätzer samt Konfidenzintervall“ angegeben wird, Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis und entsprechende Kaplan-Meier-Kurve dagegen fehlen. Zudem deckt nach Auffassung des IQWiG die „gewählte Operationalisierung der immunvermittelten UE deckt nicht alle immunvermittelten Ereignisse ab. So werden beispielsweise UE, die aufgrund ihres Schweregrades überhaupt keinen oder keinen systemischen Einsatz von Kortikosteroiden erfordern, nicht vollständig erfasst. Eine Biomarker-gestützte Operationalisierung (bspw. serologisch, histologisch, immunologisch) wäre daher geeigneter gewesen, immunvermittelte UE umfassender abzubilden.“</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Grundsätzlich wird in der frühen Nutzenbewertung bei der Ermittlung der Verträglichkeit medizinischer Interventionen angestrebt, eine möglichst vollständige Aufarbeitung von unerwünschten Ereignissen zu erreichen. Hierbei wird, sofern möglich und sinnvoll, auf zusammenfassende Auswertungen zurückgegriffen (z.B.: Gesamtraten schwerer/schwerwiegender</p>	<p>Hinsichtlich spezifischer unerwünschter Ereignisse ergab sich substanzklassentypisch ein Nachteil von Atezolizumab für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR: 13,72 [1,82; 103,50]).</p> <p>Schließlich kommt hinzu, dass die Angaben zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen, die charakteristisch für die bewertungsgegenständliche Substanzgruppe sind, unvollständig sind (beispielsweise fehlen die mediane Zeit bis zum Auftreten des beobachteten Ereignisses und die Kaplan-Meier-Kurven). Zudem ist durch die verwendete Operationalisierung nicht hinreichend sichergestellt, dass alle relevanten immunvermittelten UEs erfasst werden.</p> <p>In der Gesamtschau und unter Abwägung der Bedeutung der jeweiligen Ereignisse für den Patienten, liegt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Atezolizumab vor.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unerwünschter Ereignisse), da so auch Klasseneffekte von Arzneimitteln, die auf unterschiedlichen Wirkprinzipien beruhen verglichen werden können. Ist dies nicht möglich, wird die Darstellung der Verträglichkeit auf eine Auswahl relevanter unerwünschter Wirkungen und Ereignisse beschränkt (2). Die immunvermittelten UE stellen eine Auswahl bestimmter Ereignisse dar. Für den Vergleich der Verträglichkeitsprofile von Atezolizumab gegenüber Vinflunin sind jedoch die Gesamtraten relevant.</p> <p>Insgesamt betrachtet ist das Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie, hier Vinflunin, deutlich günstiger.</p> <p>Bei 141 (57,1%) Patienten im Atezolizumab-Arm und 164 (67,8%) Patienten im Vinflunin-Arm wurden UE \geq Grad 3 beobachtet (HR [95%-KI]: 0,57 [0,45; 0,72], $p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant. Unter der Therapie mit Atezolizumab wurden bei 102 (41,3%) Patienten und unter der Therapie mit Vinflunin bei 130 (53,7%) Patienten schwerwiegende UE beobachtet. Vergleicht man beide Behandlungsgruppen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,58 [0,45; 0,76], $p < 0,0001$). UE führten bei 22 (8,9%) Patienten, welche mit Atezolizumab behandelt wurden, zu einem Behandlungsabbruch, bei einer Therapie mit Vinflunin waren dies 38 (15,7%) Patienten. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab (HR [95%-KI]: 0,45 [0,26; 0,76], $p = 0,0031$).</p> <p>In der IQWiG-Nutzenbewertung wurden immunvermittelte schwere</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einem „Hinweis auf einen höheren Schaden“ bewertet.</p> <p>Immunologische UEs stellen sehr unterschiedliche Erkrankungen dar, an denen viele verschiedene Organsysteme beteiligt sind (z.B. Hypo- und Hyperthyreose, Diabetes mellitus usw.) Diese Erkrankungen kommen auch unabhängig von der Krebsimmuntherapie vor.</p> <p>Aufgrund dieser unterschiedlichen Entitäten existiert derzeit keine ausschließlich auf MedDRA-basierte Operationalisierung oder ein validierter Biomarker, der alle immunologischen UEs sicher erfasst.</p> <p>Die vom pU in den klinischen Studien benutzte und im Dossier beschriebene Operationalisierung erfasst alle immunologischen Nebenwirkungen, die auch im Folgenden im Rahmen der Zulassung Eingang in die Fachinformation gefunden haben. Die immunologischen UE sind allumfassend dargestellt.</p> <p>Die sogenannten „immune-mediated AEs“, die alle AESIs, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden sowie sonstige UEs unklarer Ätiologie, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, umfassen, stellen ein grobes Surrogat für die immunologischen UEs dar. Dieses wurde vom IQWiG als alleiniger Parameter basierend auf dem Datenschnitt vom 13.03.2017 für die Bewertung der immunologischen UEs herangezogen.</p> <p>Roche nimmt diesen Ansatz des IQWiG zur Kenntnis und stellt nachfolgend aus Transparenzgründen die darauf basierenden Time-to-Event-Analysen der Patienten mit immunvermittelten</p>	

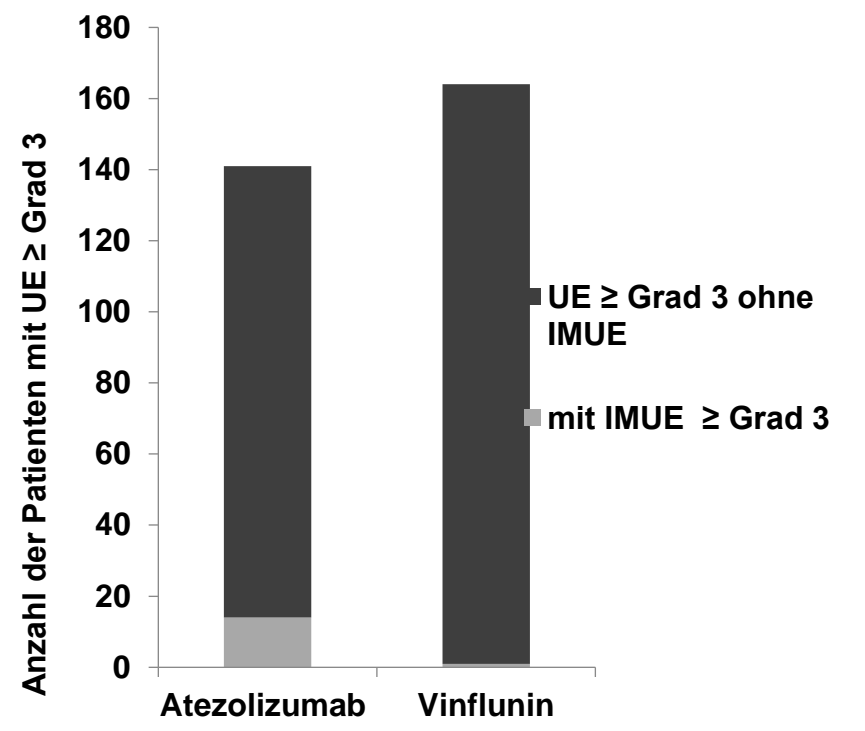
Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>unerwünschten Ereignissen vom Grad ≥ 3 zur Verfügung, ebenso wie die immunvermittelten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und die Behandlungsabbrucher aufgrund von unerwünschten immunvermittelten Ereignissen.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Ereigniszeiten (Zeit bis zum Eintritt eines UE) wurden mittels eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab gegenüber Vinflunin wurden jeweils das HR und das zugehörige 95%-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines Log-Rank-Tests verglichen.</p> <p><i>Tabelle 6: Ergebnisse für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE, UE CTCAE-Grad ≥ 3, Behandlungsabbruch wegen immunvermittelter UE sowie Behandlungsabbruch wegen immunvermittelter SUE aus RCT IMvigor211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, Atezolizumab vs. Vinflunin)</i></p> <table border="1" data-bbox="277 1042 1144 1361"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1042 510 1114">Studie IMvigor211 (GO29294)</th> <th data-bbox="510 1042 712 1114">Atezolizumab N=247</th> <th data-bbox="712 1042 913 1114">Vinflunin N=242</th> <th data-bbox="913 1042 1144 1114">Behandlungseffekt (Atezolizumab/Vinflunin)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="277 1114 510 1209">Endpunkt</th> <th data-bbox="510 1114 712 1209">Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th data-bbox="712 1114 913 1209">Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th data-bbox="913 1114 1144 1209">HR [95%-KI]^a p-Wert^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1209 510 1281">Patienten mit immunvermittelten UE</td> <td data-bbox="510 1209 712 1281">26 (10,5)</td> <td data-bbox="712 1209 913 1281">12 (5)</td> <td data-bbox="913 1209 1144 1281">2,12 [1,07; 4,21] 0,0309</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1281 510 1361">Patienten mit immunvermittelten SUE</td> <td data-bbox="510 1281 712 1361">11 (4,5)</td> <td data-bbox="712 1281 913 1361">0 (0)</td> <td data-bbox="913 1281 1144 1361">n.b. [0; n.b.] n.b.</td> </tr> </tbody> </table>	Studie IMvigor211 (GO29294)	Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab/Vinflunin)	Endpunkt	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	Patienten mit immunvermittelten UE	26 (10,5)	12 (5)	2,12 [1,07; 4,21] 0,0309	Patienten mit immunvermittelten SUE	11 (4,5)	0 (0)	n.b. [0; n.b.] n.b.	
Studie IMvigor211 (GO29294)	Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab/Vinflunin)															
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] ^a p-Wert ^b															
Patienten mit immunvermittelten UE	26 (10,5)	12 (5)	2,12 [1,07; 4,21] 0,0309															
Patienten mit immunvermittelten SUE	11 (4,5)	0 (0)	n.b. [0; n.b.] n.b.															

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="280 456 1149 815"> <tr> <td data-bbox="280 456 555 564">Patienten mit immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td data-bbox="555 456 734 564">14 (5,7)</td> <td data-bbox="734 456 913 564">1 (0,4)</td> <td data-bbox="913 456 1149 564">13,78 [1,81; 104,81] 0,0113</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 564 555 683">Patienten mit Behandlungsabbruch wegen immunvermittelter UE</td> <td data-bbox="555 564 734 683">6 (2,4)</td> <td data-bbox="734 564 913 683">0 (0)</td> <td data-bbox="913 564 1149 683">n.b. [0; n.b.] n.b.</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="280 683 1149 815"> ^a Unstratifizierte Analyse ^b p-Wert nach Wald HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht bestimmbar, UE: unerwünschtes Ereignis </td> </tr> </table> <p data-bbox="280 884 1149 1018">Die immunvermittelten UEs \geq Grad 3 sind eine geringe Teilmenge der Gesamt-UEs \geq Grad 3; insgesamt bestand bezüglich des letztgenannten Endpunkts ein erheblicher Vorteil für die Atezolizumab-Therapie (s. o.).</p> <p data-bbox="280 1034 1149 1136">Aus Abbildung 1 ist ersichtlich, dass der Anteil der immunvermittelten Ereignisse an den UE vom Grad ≥ 3 insgesamt in beiden Studienarmen gering ist.</p>	Patienten mit immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	14 (5,7)	1 (0,4)	13,78 [1,81; 104,81] 0,0113	Patienten mit Behandlungsabbruch wegen immunvermittelter UE	6 (2,4)	0 (0)	n.b. [0; n.b.] n.b.	^a Unstratifizierte Analyse ^b p-Wert nach Wald HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht bestimmbar, UE: unerwünschtes Ereignis				
Patienten mit immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	14 (5,7)	1 (0,4)	13,78 [1,81; 104,81] 0,0113											
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen immunvermittelter UE	6 (2,4)	0 (0)	n.b. [0; n.b.] n.b.											
^a Unstratifizierte Analyse ^b p-Wert nach Wald HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht bestimmbar, UE: unerwünschtes Ereignis														

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	 <table border="1"><caption>Abbildung 2: Anteil der immunvermittelten UE ≥ Grad 3 an den Gesamt UE ≥ Grad 3</caption><thead><tr><th>Therapie</th><th>mit IMUE ≥ Grad 3</th><th>UE ≥ Grad 3 ohne IMUE</th><th>Gesamt UE ≥ Grad 3</th></tr></thead><tbody><tr><td>Atezolizumab</td><td>15</td><td>125</td><td>140</td></tr><tr><td>Vinflunin</td><td>0</td><td>165</td><td>165</td></tr></tbody></table> <p>Abbildung 2 Anteil der immunvermittelten UE ≥ Grad 3 an den Gesamt UE ≥ Grad 3</p> <p>Die immunologischen Nebenwirkungen der Atezolizumab-Therapie sind im Risk Management Plan als identifizierte Risiken beschrieben und können im klinischen Alltag in der Regel mit einer</p>	Therapie	mit IMUE ≥ Grad 3	UE ≥ Grad 3 ohne IMUE	Gesamt UE ≥ Grad 3	Atezolizumab	15	125	140	Vinflunin	0	165	165	
Therapie	mit IMUE ≥ Grad 3	UE ≥ Grad 3 ohne IMUE	Gesamt UE ≥ Grad 3											
Atezolizumab	15	125	140											
Vinflunin	0	165	165											

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gabe von Kortikosteroiden einfach beherrscht werden. Sie stellen nur in Ausnahmefällen einen Grund dar, die Therapie abzubrechen.</p> <p>Atezolizumab wurde bislang bei insgesamt 31.818 Patienten angewendet. Diese Patientenzahl umfasst sowohl die Anwendung bei Patienten vor Zulassung seit dem DIBD (= development international birth date am 11. Mai 2011) an 13.609 Patienten im Rahmen von klinischen Studien und an 2.322 Patienten im Rahmen von Expanded Access und Compassionate Use-Programmen als auch nach Zulassung seit dem IBD (= international birth date am 18. Mai 2016) an 15.887 Patienten außerhalb von klinischen Studien.</p> <p>Die in der IMvigor211-Studie unter der Behandlung mit Atezolizumab aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffs und keine neuen, bislang nicht bekannten Nebenwirkungen aufgetreten(3, 4). Nach mittlerweile über 31.000 behandelten Patienten ist das Sicherheitsprofil von Atezolizumab etabliert. Das Sicherheitsprofil von Atezolizumab in der Indikation mUC entspricht dem in anderen Indikationen dieses Wirkstoffes.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die verlangten Informationen zu den immunvermittelten UE werden mit der Stellungnahme nachgeliefert. Roche sieht jedoch unverändert die Gesamtkategorien der UE als die Grundlage der Nutzenbewertung an.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.35 Tab. 17	<p>Ausmaß des Nutzens auf Endpunktebene: schwerwiegende UE (SUE)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung von Atezolizumab wird vom IQWiG die Ausmaßbewertung für den Endpunkt schwerwiegende UE (SUE) auf der Basis von Gesamtraten folgendermaßen durchgeführt: „geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich.“</p> <p>Dem erheblichen Vorteil von Atezolizumab für den Endpunkt schwerwiegende UE wird jedoch ein „erheblich höherer Schaden“ für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) gegenübergestellt (Tabelle 17 der Dossierbewertung), was zu einer Herabstufung des Zusatznutzens von Atezolizumab führt.</p> <p>Roche möchte dies - analog zum Kommentar zum Endpunkt UE [CTCAE-Grad ≥ 3] - wie folgt kommentieren:</p> <p>Roche widerspricht dieser Bewertung aus folgendem Grund:</p> <p>Die Gesamtrate der SUE enthält <u>alle</u> schwerwiegenden UE, auch die SUE in der Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums. Letztere stellen somit eine Subpopulation der Gesamtrate dar. Es ist nicht nachvollziehbar, das Ergebnis der SUE in der Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums dem Ergebnis der Gesamtrate als negativen Effekt gegenüberzustellen. Die SUE in der Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des</p>	<p>Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab liegen sowohl hinsichtlich der Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) mit CTCAE Grad ≥ 3 (HR: 0,57 [0,45; 0,72]), der schwerwiegenden UE (HR: 0,58 [0,45; 0,76]), als auch der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vor (RR: 0,57 [0,35; 0,93])</p> <p>Hinsichtlich spezifischer unerwünschter Ereignisse ergab sich substanzklassentypisch ein Nachteil von Atezolizumab für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR: 13,72 [1,82; 103,50]). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab lagen für die Ereignisse Pneumonitis (RR: k. A.; p-Wert: 0,048) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR: 9,80 [1,26; 75,95]) vor. Dem gegenüber stehen Vorteile hinsichtlich der schwerwiegenden spezifischen UEs Obstipation (HR: 0,09 [0,02; 0,38]), Neutropenie (RR: 0,01 [0,00; 0,21]), febrile Neutropenie (HR: 0,04 [0,01; 0,32]), wie auch für das UE Schleimhautentzündung (HR: 0,28 [0,15; 0,55]).</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse zugunsten aber auch zuungunsten von Atezolizumab vor. Insgesamt überwiegen die positiven Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich einer geringeren Häufigkeit klassisch mit einer Chemotherapie-assoziiertes zytotoxischer Nebenwirkungen. In der Gesamtschau und unter Abwägung der Bedeutung der jeweiligen Ereignisse für den Patienten, liegt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Atezolizumab vor.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Brustraums und Mediastinums können nicht separat als negative Effekte gewertet werden, da sie ja selbst in der Gesamtrate der SUE enthalten sind.</p> <p>Dies muss auch in der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Beschlusstext berücksichtigt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Gegenüberstellung ist unsachgemäß und sollte nicht berücksichtigt werden.</p>	
<p>S.23 Tab. 14 S.35 Tab. 17</p>	<p>Ausmaß des Nutzens auf Endpunktebene: Behandlungsabbruch wegen UE</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung wird vom IQWiG die Ausmaßbewertung für den Endpunkt Behandlungsabbruch wegen UE auf der Basis von relativen Risiken durchgeführt: „<i>geringerer Schaden, Ausmaß gering</i>“ (RR: 0,57 [0,35; 0,93]).</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Roche widerspricht dieser Bewertung aus folgendem Grund:</p> <p>Für die Ausmaßbewertung zu diesem Endpunkt werden in der Nutzenbewertung von Atezolizumab die naiven Raten (relativen Risiken) beider Vergleichsarme herangezogen. Die Anwendung von relativen Risiken setzt identische Beobachtungszeiten in den Therapiearmen voraus – dies ist jedoch nicht der Fall. Das Standardverfahren zum Vergleich von unerwünschten Ereignissen</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse zugunsten aber auch zuungunsten von Atezolizumab vor. Insgesamt überwiegen die positiven Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich einer geringeren Häufigkeit klassisch mit einer Chemotherapie-assoziiertes zytotoxischer Nebenwirkungen. In der Gesamtschau und unter Abwägung der Bedeutung der jeweiligen Ereignisse für den Patienten, liegt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Atezolizumab vor.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in onkologischen Studien ist die Überlebenszeitanalyse. Im Modul 4C des pU werden die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse für diesen Endpunkt dargestellt: HR = 0,45 [0,26; 0,76], p=0,0031 (Modul 4C, Tabelle 4-55 (5)).</p> <p>Für den Endpunkt Behandlungsabbruch wegen UE sollte die Ausmaßbewertung auf Basis der Überlebenszeitanalyse erfolgen und wie folgt lauten: bessere Verträglichkeit, Ausmaß erheblich.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Dieser erhebliche Vorteil der Verträglichkeit muss in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen im Beschlusstext berücksichtigt werden.</p>	
43, 32-37 46, 6-13	<p>Erfassung der SUE bis 90 Tage nach der letzten Studienmedikation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kritisiert in der Nutzenbewertung, dass ohne Begründung zu den SUE „<i>lediglich Daten [...] für den Zeitraum bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation präsentiert werden.</i>“</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Die folgende Tabelle zeigt die Auswertung der SUE, die bis 90 Tage nach der letzten Studienmedikation aufgetreten sind. Die Gesamtrate der SUE in diesem Zeitraum war unter Atezolizumab mit 44,1 vs. 56,2% erneut signifikant niedriger als unter Vinflunin, die Differenz zu dem im Dossier (5) dargestellten 30-Tage-Werten</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>(41,3 vs. 53,7% [Modul 4C, Tabelle 4-53, Seite 149]) unterscheidet sich nicht relevant.</p> <p><i>Tabelle 7: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate SUE (bis 90 Tage nach Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population, Atezolizumab vs. Vinflunin)</i></p> <table border="1" data-bbox="277 679 1158 1163"> <thead> <tr> <th></th> <th>Atezolizumab N=247</th> <th>Vinflunin N=242</th> <th colspan="2">Behandlungseffekt (Atezolizumab/Vinflunin)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>HR [95%-KI]^a p-Wert^b</th> <th>RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtrate SUE</td> <td>109 (44,1)</td> <td>136 (56,2)</td> <td>0,61 [0,47; 0,79] 0,0001</td> <td>0,79 [0,66; 0,94] 0,62 [0,43; 0,88] -0,12 [-0,21; -0,03]</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Unstratifizierte Analyse ^b p-Wert nach Wald ARD: absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Roche möchte die Daten zum Endpunkt Gesamtrate SUE (bis 90 Tage nach Behandlungsende) ergänzen.</p>		Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab/Vinflunin)			Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]	Gesamtrate SUE	109 (44,1)	136 (56,2)	0,61 [0,47; 0,79] 0,0001	0,79 [0,66; 0,94] 0,62 [0,43; 0,88] -0,12 [-0,21; -0,03]	
	Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab/Vinflunin)														
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ARD [95%-KI]													
Gesamtrate SUE	109 (44,1)	136 (56,2)	0,61 [0,47; 0,79] 0,0001	0,79 [0,66; 0,94] 0,62 [0,43; 0,88] -0,12 [-0,21; -0,03]													

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5, 15-17 7, 24-25 24, 3-8 (unter Tabelle 14)</p>	<p>Nicht-Berücksichtigung des Gesamtüberlebens bei der Nutzenbewertung</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung zum Gesamtüberleben auf Seite 24 Folgendes fest: „Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p><i>Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zum Gesamtüberleben unter Einbeziehung der Daten zur Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.“</i></p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Wie im Dossier dargelegt, lag das Gesamtüberleben unter Atezolizumab in der Phase III-Studie IMvigor211 (1) mit 9,2 Monaten in der stratifizierten Analyse numerisch höher als Vinflunin mit 8,3 Monaten (5). Bei der Bewertung dieses Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass das Gesamtüberleben unter Vinflunin in IMvigor211 um etwa 1,5 Monate länger war als in der Phase III-Zulassungsstudie zu Vinflunin (6).</p> <p>In der ITT-Population der Studie IMvigor211 lag ein signifikanter OS-Vorteil von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie vor. Die Kaplan-Meier-Kurven des Vergleichs mit Vinflunin (Modul 4C,</p>	<p>Zum Datenschnitt vom 13. März 2017 betrug das mediane Gesamtüberleben 9,2 Monate im Interventionsarm und 8,3 Monate in der Vinflunin-Gruppe des Vergleichsarms (HR: 0,97 [0,78; 1,19]). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.</p> <p>Hinsichtlich des primären Studienendpunkts Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Vinflunin nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 4, Seite 92) und Chemotherapie insgesamt (Modul 4C, Abbildung 5, Seite 94) teilen sich nach etwa 6 Monaten deutlich auf, und insbesondere gegen Ende der Beobachtung zeigt sich für Atezolizumab ein Vorteil mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von über 30% (5).</p> <p>Daher vertritt Roche unverändert den Standpunkt, dass der Therapie mit Atezolizumab gegenüber der zVT Vinflunin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen im Endpunkt Gesamtüberleben zu attestieren ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Roche hält die Berücksichtigung eines positiven Effekts im Gesamtüberleben bei der Nutzenbewertung für gerechtfertigt.</p>	
44, 31-34	<p>Die Dauer des objektiven Ansprechens wird in der IQWiG-Nutzenbewertung nicht als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt in der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet C die Dauer des Ansprechens (DOR) mit folgender Begründung nicht: <i>„Die Bestimmung der ORR und DOR erfolgte anhand bildgebender Verfahren (RECIST 1.1-Kriterien) und somit nicht basierend auf patientenrelevanten Kriterien. Diese Endpunkte werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit Atezolizumab steht eine neue Behandlungsmöglichkeit des UC in der Zweitlinie zur Verfügung, die mindestens gleich wirksam und dabei erheblich besser verträglich ist als der aktuelle Behandlungsstandard (Vinflunin).</p> <p>Darüber hinaus bietet Atezolizumab die Perspektive eines echten Langzeitansprechens und –überlebens: Im Dossier wurde gezeigt, dass das Gesamtüberleben unter den Patienten, die auf die Behandlung mit Atezolizumab ansprachen, erheblich und statistisch signifikant länger war, als nach Ansprechen auf Vinflunin (s. Modul 4C des Nutzendossiers, Seite 18, Seite 110 [mit Abbildung 11], Seite 206 (5)). Diese explorative Analyse basiert nicht auf einem randomisierten Vergleich und kann insofern nur Hypothesengenerierend sein. Dennoch ist der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die auf Atezolizumab bzw. Vinflunin ansprachen, erheblich (HR 0,27 [95%-KI 0,09; 0,81]). Darüber hinaus zeigt die Gegenüberstellung der Baseline-Kriterien der beiden Responder-Populationen, dass die Vinflunin-Population sehr viel stärker von günstigen Prognosefaktoren beeinflusst wird als die Atezolizumab-Population:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab (V) vs. Vinflunin (V))</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Alle Patienten</th> <th colspan="2">Responder</th> </tr> <tr> <th>Kriterium</th> <th>Atezolizumab (V) N=252</th> <th>Vinflunin (V) N=250</th> <th>Atezolizumab (V) N=31</th> <th>Vinflunin (V) N=40</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Alter in Jahren n (%)</td> </tr> <tr> <td><65 Jahre</td> <td>103 (40,9%)</td> <td>96 (38,4%)</td> <td>14 (45,2%)</td> <td>15 (37,5%)</td> </tr> <tr> <td>≥65 Jahre</td> <td>149 (59,1%)</td> <td>154 (61,6%)</td> <td>17 (54,8%)</td> <td>25 (62,5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">ECOG-PS n (%)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>112 (44,4%)</td> <td>108 (43,2%)</td> <td>16 (51,6%)</td> <td>26 (65,0%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>140 (55,6%)</td> <td>142 (56,8%)</td> <td>15 (48,4%)</td> <td>14 (35,0%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Zeit seit vorangegangener Chemotherapie <3 Monate n (%)</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>80 (31,7%)</td> <td>80 (32,0%)</td> <td>8 (25,8%)</td> <td>7 (17,5%)</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>172 (68,3%)</td> <td>170 (68,0%)</td> <td>23 (74,2%)</td> <td>33 (82,5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Hämoglobin <10 g/dl n (%)</td> </tr> </tbody> </table>		Alle Patienten		Responder		Kriterium	Atezolizumab (V) N=252	Vinflunin (V) N=250	Atezolizumab (V) N=31	Vinflunin (V) N=40	Alter in Jahren n (%)					<65 Jahre	103 (40,9%)	96 (38,4%)	14 (45,2%)	15 (37,5%)	≥65 Jahre	149 (59,1%)	154 (61,6%)	17 (54,8%)	25 (62,5%)	ECOG-PS n (%)					0	112 (44,4%)	108 (43,2%)	16 (51,6%)	26 (65,0%)	1	140 (55,6%)	142 (56,8%)	15 (48,4%)	14 (35,0%)	Zeit seit vorangegangener Chemotherapie <3 Monate n (%)					Ja	80 (31,7%)	80 (32,0%)	8 (25,8%)	7 (17,5%)	Nein	172 (68,3%)	170 (68,0%)	23 (74,2%)	33 (82,5%)	Hämoglobin <10 g/dl n (%)					
	Alle Patienten		Responder																																																											
Kriterium	Atezolizumab (V) N=252	Vinflunin (V) N=250	Atezolizumab (V) N=31	Vinflunin (V) N=40																																																										
Alter in Jahren n (%)																																																														
<65 Jahre	103 (40,9%)	96 (38,4%)	14 (45,2%)	15 (37,5%)																																																										
≥65 Jahre	149 (59,1%)	154 (61,6%)	17 (54,8%)	25 (62,5%)																																																										
ECOG-PS n (%)																																																														
0	112 (44,4%)	108 (43,2%)	16 (51,6%)	26 (65,0%)																																																										
1	140 (55,6%)	142 (56,8%)	15 (48,4%)	14 (35,0%)																																																										
Zeit seit vorangegangener Chemotherapie <3 Monate n (%)																																																														
Ja	80 (31,7%)	80 (32,0%)	8 (25,8%)	7 (17,5%)																																																										
Nein	172 (68,3%)	170 (68,0%)	23 (74,2%)	33 (82,5%)																																																										
Hämoglobin <10 g/dl n (%)																																																														

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	Ja	39 (15,5%)	38 (15,2%)	2 (6,5%)	1 (2,5%)
	Nein	213 (84,5%)	212 (84,8%)	29 (93,5%)	39 (97,5%)
	Lebermetastasen (per IxRS) n (%)				
	Ja	86 (34,1%)	86 (34,4%)	7 (22,6%)	7 (17,5%)
	Nein	166 (65,9%)	164 (65,6%)	24 (77,4%)	33 (82,5%)
	Viszerale Beteiligung n (%)				
	Ja	196 (77,8%)	187 (74,8%)	21 (67,7%)	26 (65,0%)
	Nein	56 (22,2%)	63 (25,2%)	10 (32,3%)	14 (35,0%)
	Anzahl der prognostischen Risikofaktoren (per IxRS) n (%)				
	0	71 (28,2%)	70 (28,0%)	12 (38,7%)	24 (60,0%)
	1/2/3	181 (71,8%)	180 (72,0%)	19 (62,3%)	16 (40,0%)
	PD-L1 IC-Status n (%)				
	IC2/3	63 (25,0%)	65 (26,0%)	11 (35,5%)	14 (35,0%)
	IC1	110 (43,7%)	97 (38,8%)	11 (35,5%)	13 (32,5%)
	IC0	79 (31,3%)	88 (35,2%)	9 (29,0%)	13 (32,5%)
	IC: Tumor-infiltrierende Immunzelle, IxRS: Interactive Web/Voice Response				

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="277 448 1160 488" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">System, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung</div> <p>Dies weist aus Sicht von Roche darauf hin, dass die annähernd doppelt so lange Dauer des Ansprechens auf Atezolizumab (15,9 vs. 8,3 Monate unter Vinflunin) nicht durch ein günstigeres Patientenkollektiv der Atezolizumab Responder getriggert ist. Die verlängerte Ansprechdauer stellt einen patientenrelevanten Zusatznutzen dar, weil sie mit einer Chance auf Langzeitansprechen und –überleben verbunden ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Dauer des Ansprechens sollte bei der Bewertung berücksichtigt werden.</p>	
5, 25-30 24, 17 bis 25, 2	<p>Schwerwiegender Charakter der Morbiditätspunkte Obstipation und Fatigue</p> <p>Anmerkung: Die Morbiditätspunkte Obstipation und Fatigue werden als „nicht schwerwiegend“ eingestuft.</p> <p>Roche hat im Nutzendossier für die Zweitlinienbehandlung die Entscheidung über den „schwerwiegenden“ Charakter eines Symptoms im EORTC QLQ-C30 davon abhängig gemacht, ob es bei den korrespondierenden unerwünschten Ereignissen signifikante Unterschiede bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbrüchen wegen UE und/oder sUE gab. Dieser Operationalisierung ist das IQWiG ohne nähere Begründung nicht gefolgt; es führt in der Nutzenbewertung vielmehr aus: „Für die</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Skalen Fatigue und Obstipation liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab vor. Da beide Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet werden, ist das jeweilige Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.“</i></p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Folgt man der Argumentation des IQWiG und verwirft die Ergebnisse der Operationalisierung des schwerwiegenden Charakters der Morbiditätsendpunkte über die Verträglichkeit, so müssen diese anhand ihres klinischen Stellenwerts beurteilt werden. Hier ist für die Fatigue und für Übelkeit/Erbrechen von einem schwerwiegenden Charakter auszugehen.</p> <p>Übelkeit und Erbrechen gehören nach der Aussage der S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ (7) „zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen medikamentöser Tumortherapie. Intensität und Dauer der Symptomatik sind abhängig von der Art der eingesetzten antineoplastischen Substanz bzw. Strahlentherapie, der Dosis, der Kombination mit anderen Medikamenten und patientenindividuellen Risikofaktoren.“</p> <p>Auch die Fatigue ist nach Auffassung der Fachkreise ein stark belastendes Symptom, das durch die Grunderkrankung und die Behandlung gemeinsam verursacht wird. Die Fatigue beeinträchtigt das Gesamtüberleben, die Lebensqualität, die alltäglichen Aktivitäten sowie die Teilhabe der Patienten erheblich. Sie stellt</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>eine der häufigsten Begleiterscheinungen der Tumorthherapie dar, kann aber auch über das Therapieende hinaus persistieren (8, 9).</p> <p>Sowohl Übelkeit/Erbrechen als auch Fatigue sind daher nach Auffassung von Roche als „schwerwiegende“ Symptome der Erkrankung bzw. Begleiterscheinungen der Therapie anzusehen und auf Grund der signifikanten Vorteile gegenüber Vinflunin bei der Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen.</p> <p>Der im Dossier gewählte methodische Ansatz für das Feststellen eines „schwerwiegenden“ Symptoms ist aus Sicht von Roche dennoch valide und gleichzeitig sehr konservativ. In der folgenden Tabelle sind die Ereignishäufigkeiten und statistischen Kenngrößen für die schweren UE Obstipation, Übelkeit und Erbrechen dargestellt, auf deren Grundlage die Morbiditätsendpunkte „Obstipation“ und „Übelkeit/Erbrechen“ als schwerwiegend eingestuft wurden:</p> <p><i>Tabelle 9: Ereignishäufigkeiten und statistische Kenngrößen für die schweren UE Obstipation sowie Übelkeit und Erbrechen</i></p> <table border="1" data-bbox="277 1121 1167 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1121 432 1201"></th> <th data-bbox="432 1121 633 1201">Atezolizumab N=247</th> <th data-bbox="633 1121 835 1201">Vinflunin N=242</th> <th data-bbox="835 1121 1167 1201">Behandlungseffekt (Atezolizumab/Vinflunin)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="277 1201 432 1305">Endpunkt</th> <th data-bbox="432 1201 633 1305">Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th data-bbox="633 1201 835 1305">Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th data-bbox="835 1201 1167 1305">HR [95%-KI]^a p-Wert^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1305 432 1369">Obstipation ≥ Grad 3</td> <td data-bbox="432 1305 633 1369">2 (0,8)</td> <td data-bbox="633 1305 835 1369">21 (8,7)</td> <td data-bbox="835 1305 1167 1369">0,09 [0,02; 0,38] 0,0011</td> </tr> </tbody> </table>		Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab/Vinflunin)	Endpunkt	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	Obstipation ≥ Grad 3	2 (0,8)	21 (8,7)	0,09 [0,02; 0,38] 0,0011	
	Atezolizumab N=247	Vinflunin N=242	Behandlungseffekt (Atezolizumab/Vinflunin)											
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] ^a p-Wert ^b											
Obstipation ≥ Grad 3	2 (0,8)	21 (8,7)	0,09 [0,02; 0,38] 0,0011											

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="1" data-bbox="282 456 1158 587"> <tr> <td>Übelkeit ≥ Grad 3</td> <td>1 (0,4)</td> <td>6 (2,5)</td> <td>0,16 [0,02; 1,34] 0,0907</td> </tr> <tr> <td>Erbrechen ≥ Grad 3</td> <td>0 (0)</td> <td>5 (2,1)</td> <td>n.b.^c</td> </tr> </table> <div data-bbox="282 593 1158 772" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>^a Unstratifizierte Analyse ^b p-Wert nach Wald ^c p-Wert des HR nicht bestimmbar, p-Wert des RR nach Fisher Exact Test = 0.0291 HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht bestimmbar, RR: Risk Ratio</p> </div> <p data-bbox="282 794 1158 922">Das das IQWiG dem methodischen Ansatz zur Begründung des schwerwiegenden Charakters des Morbiditätsendpunkts „Obstipation“ nicht folgt, ist in Ermangelung einer Begründung nicht akzeptabel.</p> <p data-bbox="282 944 1158 1311">Das Vorgehen des IQWiG verwundert an dieser Stelle, da das Institut in der Nutzenbewertung zum Dossier im Anwendungsgebiet A (Zweitlinientherapie des NSCLC) auf Seite 50 folgendes ausführt (10): „Der Schweregrad der Symptome Diarrhö, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Brust), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie und Alopezie des EORTC QLQ-C30 beziehungsweise des EORTC QLQ-LC13 wurde anhand der in der Studie OAK beobachteten Ergebnisse nach CTCAE-Schweregrad zu UE beurteilt. Die aufgetretenen UE waren überwiegend nicht schwer (CTCAE-Grade 1 und 2). Daher werden die Symptome der Kategorie „nicht schwerwiegend“ zugeordnet.“</p> <p data-bbox="282 1334 1158 1391">Das methodische Vorgehen, dass Roche im Dossier für das Anwendungsgebiet C gewählt hat, wurde somit vom IQWiG nicht</p>	Übelkeit ≥ Grad 3	1 (0,4)	6 (2,5)	0,16 [0,02; 1,34] 0,0907	Erbrechen ≥ Grad 3	0 (0)	5 (2,1)	n.b. ^c	
Übelkeit ≥ Grad 3	1 (0,4)	6 (2,5)	0,16 [0,02; 1,34] 0,0907							
Erbrechen ≥ Grad 3	0 (0)	5 (2,1)	n.b. ^c							

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>akzeptiert (und nicht kommentiert), das gleiche Vorgehen aber im Anwendungsgebiet A vom IQWiG selbst gewählt, um Morbiditätsendpunkte als „nicht schwerwiegend“ einzustufen.</p> <p>Roche hält das Vorgehen im Dossier für das Anwendungsgebiet C für korrekt und sieht sich darin durch die IQWiG-Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet A bestätigt. Daher sind die Morbiditätsendpunkte Obstipation und Übelkeit/Erbrechen als „schwerwiegend“ einzustufen und bei der Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Morbiditätsendpunkte Obstipation sowie Übelkeit/Erbrechen sind aufgrund der signifikanten Unterschiede in den Kategorien „schwere UE“ bzw. „Abbruch wegen UE“ der korrespondierenden Veträglichkeitsendpunkte als schwerwiegend einzustufen und bei der Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen.</p>	
5, 31 bis	<p>Subgruppenbildung für die Morbiditätsendpunkte Übelkeit/Erbrechen und Schlaflosigkeit</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Zusatznutzen für die Morbiditätsendpunkte Übelkeit/Erbrechen und Schlaflosigkeit wird in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression unterschiedlich bewertet</p> <p>Zur Begründung des schwerwiegenden Charakters des Morbiditätsendpunkts „Übelkeit/Erbrechen“ sei auf den vorangegangenen Kommentar verwiesen. Das IQWiG konstatiert</p>	<p>Bezüglich der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen und auch der Symptomskala Schlaflosigkeit ergaben sich Belege für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anteil PD-L1-positiver Immunzellen in der Tumorbiopsie (IC PD-L1). Nur für Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (IC 0/1) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab vor (Übelkeit und Erbrechen: HR 0,62 [0,46; 0,85], Schlaflosigkeit: HR 0,62 [0,45; 0,84]). Für Patienten mit hohem PD-L1-Status (IC 2/3) war der Unterschied zwischen den Interventionen (mediane Zeit bis zum Ereignis) nicht statistisch signifikant und wies sogar jeweils eine umgekehrte Häufigkeit und folglich Effektrichtung auf (Übelkeit und</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6, 2 25, 5-12	<p>für die Symptomskalen Übelkeit/Erbrechen und Schlaflosigkeit eine Effektmodifikation durch den PD-L1-Status und erkennt auf dieser Basis für beide Endpunkte einen Zusatznutzen für die Patienten an, bei denen die Immunzellen im Tumor-Mikromilieu kein oder wenig PD-L1 exprimieren (IC0/1).</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Für eine Effektmodifikation der beschriebenen Art gibt es keinerlei plausible medizinisch-biologische Erklärung. Sie wird von Roche als zufällig signifikantes Ergebnis aufgrund der Vielzahl vorgenommener Testungen interpretiert und daher abgelehnt. Darüber hinaus gibt es für diese Subgruppe keinen Hinweis auf ein überzufällig häufiges Ereignis.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Subgruppenbildung für die Morbiditätsendpunkte Übelkeit/Erbrechen sowie Schlaflosigkeit anhand der PD-L1-Expression ist klinisch nicht sachgemäß. Der Zusatznutzen ist für die Gesamtpopulation festzustellen.</p>	<p>Erbrechen: HR 1,43 [0,82; 2,50], Schlaflosigkeit: HR 1,41 [0,82; 2,43]). Ein Einfluss der PD-L1-Expression auf die Wirksamkeit eines Immun-Checkpoint-Inhibitors ist aufgrund des Wirkmechanismus plausibel und wurde in einer Vielzahl von Untersuchungen bereits festgestellt. Jedoch ist unter Berücksichtigung dessen davon auszugehen, dass eine höhere PD-L1-Expression der Wirksamkeit von Atezolizumab eher zuträglich ist. Die Ursache des vorliegenden Unterschieds ist somit unklar; eine medizinische Rationale ist nicht bekannt.</p>
59, 2-6	<p>Berechnung der Größe der Zielpopulation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Zielpopulation wird nach Auffassung des IQWiG im Dossier überschätzt.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung zu Atezolizumab in der Behandlung des Urothelkarzinoms schreibt das IQWiG:</p>	<p>Dem Beschluss werden bezüglich der Patienten in der Erstlinientherapie die Angaben aus dem Dossier zu Pembrolizumab (Beschluss vom 16. März 2018) zugrunde gelegt. Die Herleitung der Patientenzahlen dort ist nachvollziehbar und plausibel, ist jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen. Unsicherheiten bestehen insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht in Frage kommen. In der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • für die Erstlinienbehandlung, dass „die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation tendenziell eine Überschätzung dar [stellen]“, da einerseits „die Zielpopulation nicht auf Urothelkarzinome“ eingeschränkt sei und andererseits „Langzeitüberlebende sowie primär in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostizierte Patienten, die nicht für eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Frage kommen“ (11) enthalte, und • für die Zweitlinienbehandlung, dass „die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation tendenziell eine Überschätzung dar [stellen]“, da einerseits „die Zielpopulation nicht auf Urothelkarzinome“ eingeschränkt sei und andererseits „Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression in ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium doppelt erfasst“ (12) würden. <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Roche geht davon aus, dass das epidemiologische Modell aus dem Dossier korrekt ist und v.a. auch die Relation der Größe der Patientenpopulationen in der Erst- und Zweitlinientherapie zueinander korrekt wiedergibt (1:1). Die Berücksichtigung der Kommentare des IQWiG führt zu einer gleichen Relation der</p>	<p>den Angaben zugrunde gelegten amerikanischen Registerstudie wurden zum einen nur Patienten berücksichtigt, die mit einem Harnblasenkarzinom diagnostiziert wurden. Urothelkarzinome anderer Harnorgane blieben unberücksichtigt. Noch relevanter ist jedoch, dass zum anderen ausschließlich Patienten für eine Cisplatin-Therapie ungeeignet erachtet wurden und somit in die Registerstudie aufgenommen wurden, die eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Weitere Kontraindikationen für eine Cisplatin-haltige Therapie, wie beispielsweise das Vorliegen einer peripheren Neuropathie, einer bestehenden Schädigung des Gehörs und insbesondere einer Herzinsuffizienz wurden nicht herangezogen. Insgesamt ist aus den genannten Gründen davon auszugehen, dass der Anteil Cisplatin-ungeeigneter Patienten an der Gesamtheit der vorliegenden Patientenpopulation höher ist als vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt. Die Patientenzahlen für die Erstlinien-Patienten sind daher potenziell unterschätzt. Ungeachtet dessen stellen die so ermittelten Patientenzahlen die derzeit best-verfügbare Schätzung dar.</p> <p>Die Berechnungen des für dieses Verfahren verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers beruht hingegen maßgeblich auf Mortalitätsraten, basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts. Insbesondere da eine Einschränkung auf die bewertungsgegenständlichen Urothelkarzinome unterbleibt, sind von der vorliegenden Herleitung auch Patienten mit Karzinomen anderen Ursprungs umfasst, was eine potenzielle Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen bedingt.</p> <p>Bezüglich der vorbehandelten Patienten werden dem Beschluss die</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																							
	<p>Patientenpopulationen auf einem allerdings niedrigeren Niveau. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Anmerkungen ergeben sich folgende Änderungen im epidemiologischen Modell der 1L (hervorgehoben die veränderten Werte):</p> <table border="1" data-bbox="277 635 1160 1364"> <thead> <tr> <th>Ad</th> <th>Zielpopulation 1L</th> <th>Männer^a</th> <th>Frauen^a</th> <th>Gesamt^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1)</td> <td>Population in Deutschland (in tausend)^b in 2018</td> <td>40.159</td> <td>41.413</td> <td>81.573</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle C65 Nierenbecken^{b,c}</td> <td>103</td> <td>71</td> <td>174</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle C66 Harnleiter^{b,c} in 2018</td> <td>59</td> <td>38</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle C67 Harnblase^{b,c} in 2018</td> <td>4.549</td> <td>1.971</td> <td>6.520</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle C68.0 Harnröhre^{b,c} in 2018</td> <td>16</td> <td>14</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasiertem Setting in 2017^{b,c,d}</td> <td>4.727</td> <td>2.094</td> <td>6.821</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Langzeitüberlebende^d</td> <td>--</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>(2)</td> <td>95% von 1) haben Tumore vom Urothel ausgehend^e</td> <td>4.491</td> <td>1.989</td> <td>6.480</td> </tr> <tr> <td>(3)</td> <td>Abzüglich 18,4% von 2) sind in UICC Stadium IV bei Diagnose^d</td> <td>3.665</td> <td>1.623</td> <td>5.288</td> </tr> <tr> <td>(4)</td> <td>78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4)^f</td> <td>2.877</td> <td>1.274</td> <td>4.151</td> </tr> </tbody> </table>	Ad	Zielpopulation 1L	Männer ^a	Frauen ^a	Gesamt ^a	(1)	Population in Deutschland (in tausend) ^b in 2018	40.159	41.413	81.573	(1)	Sterbefälle C65 Nierenbecken ^{b,c}	103	71	174	(1)	Sterbefälle C66 Harnleiter ^{b,c} in 2018	59	38	97	(1)	Sterbefälle C67 Harnblase ^{b,c} in 2018	4.549	1.971	6.520	(1)	Sterbefälle C68.0 Harnröhre ^{b,c} in 2018	16	14	30	(1)	Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasiertem Setting in 2017 ^{b,c,d}	4.727	2.094	6.821	(1)	Langzeitüberlebende^d	--	--	--	(2)	95% von 1) haben Tumore vom Urothel ausgehend^e	4.491	1.989	6.480	(3)	Abzüglich 18,4% von 2) sind in UICC Stadium IV bei Diagnose^d	3.665	1.623	5.288	(4)	78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4) ^f	2.877	1.274	4.151	<p>Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu Nivolumab (Beschluss vom 21. Dezember 2017) zugrunde gelegt, unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmer von Pembrolizumab, Nivolumab und Atezolizumab, sowie der Angaben aus den jeweiligen Dossierbewertungen des IQWiG.</p> <p>Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen im Dossier zu Nivolumab war rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen versehen. Insbesondere ging aus einigen der herangezogenen Auswertungen nicht hervor, welcher Anteil der darin berücksichtigten Patienten ein für die vorliegende Bewertung relevantes Tumorstadium oder Metastasierungsmuster aufwies. Darüber hinaus übertrug der pharmazeutische Unternehmer Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet, was mit zusätzlichen Unsicherheiten einhergeht.</p> <p>Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. Nichtsdestotrotz stellen die Zahlen eine näherungsweise Schätzung auf Basis der derzeit in ihrer Größenordnung plausibelsten verfügbaren Angaben dar.</p>
Ad	Zielpopulation 1L	Männer ^a	Frauen ^a	Gesamt ^a																																																					
(1)	Population in Deutschland (in tausend) ^b in 2018	40.159	41.413	81.573																																																					
(1)	Sterbefälle C65 Nierenbecken ^{b,c}	103	71	174																																																					
(1)	Sterbefälle C66 Harnleiter ^{b,c} in 2018	59	38	97																																																					
(1)	Sterbefälle C67 Harnblase ^{b,c} in 2018	4.549	1.971	6.520																																																					
(1)	Sterbefälle C68.0 Harnröhre ^{b,c} in 2018	16	14	30																																																					
(1)	Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasiertem Setting in 2017 ^{b,c,d}	4.727	2.094	6.821																																																					
(1)	Langzeitüberlebende^d	--	--	--																																																					
(2)	95% von 1) haben Tumore vom Urothel ausgehend^e	4.491	1.989	6.480																																																					
(3)	Abzüglich 18,4% von 2) sind in UICC Stadium IV bei Diagnose^d	3.665	1.623	5.288																																																					
(4)	78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4) ^f	2.877	1.274	4.151																																																					

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(5) Abzüglich 774 Patienten aus der (Neo)Adjuvanz mit Progress ≤ 12 Monate ^g	2.320	1.057	3.377	
	(6) für 56%, 37%, 63% von 5) ist eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ^h	1.299 (858-1.461)	592 (391-666)	1.891 (1.249-2.127)	
	(7) 86,2% von 6) sind GKV-Patientenⁱ	1.630 (1.077-1.834)			
	<p>^a Summe von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Berechnungen, stellen gerundete Zahlen dar</p> <p>^b Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W1 (13)</p> <p>^c eigene Berechnung, Quelle: ZfKD (14, 15)</p> <p>^d eigene Berechnung, Quelle: TRM (16–18)</p> <p>^e Chalasani et al. (2009) (19), Deutsche Krebsgesellschaft, NCCN (20, 21)</p> <p>^f eigene Berechnung, Quelle: Wallmeroth et al. (1999) (22)</p> <p>^g eigene Berechnung, 557 Männer und 217 Frauen aus der (Neo)Adjuvanz, die direkt in die Zweitlinientherapie fallen, Quelle: ZfKD (14, 15), Reardon et al. (2015) (23), Hautmann et al. (2012) (24), S3-Leitlinie (20)</p> <p>^h Dash et al. (2006)(25), Pal et al. (2014) (26), Tsao et al. (2012) (27)</p> <p>ⁱ BMG (28)</p>				
	<p>Unter Berücksichtigung der aufgeführten Anmerkungen ergeben sich folgende Änderungen im epidemiologischen Modell der 2L (hervorgehoben die veränderten Werte):</p>				

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ad</th> <th>Zielpopulation 2L</th> <th>Männer^a</th> <th>Frauen^a</th> <th>Gesamt^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1)</td> <td>Population in Deutschland (in tausend) in 2018^b</td> <td>40.159</td> <td>41.413</td> <td>81.573</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle C65 Nierenbecken^{b,c}</td> <td>103</td> <td>71</td> <td>174</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle C66 Harnleiter^{b,c}</td> <td>59</td> <td>38</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle C67 Harnblase^{b,c}</td> <td>4.549</td> <td>1.971</td> <td>6.520</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle C68.0 Harnröhre^{b,c}</td> <td>16</td> <td>14</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>Sterbefälle UC gesamt^{b,c} in 2018</td> <td>4.727</td> <td>2.094</td> <td>6.821</td> </tr> <tr> <td>(2)</td> <td>Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting inklusive Langzeitüberlebende^{b,c,d}</td> <td>4.923</td> <td>2.176</td> <td>7.100</td> </tr> <tr> <td>(3)</td> <td>95%^e von 2) haben vom Urothel ausgehende Tumore</td> <td>4.677</td> <td>2.067</td> <td>6.745</td> </tr> <tr> <td>(4)</td> <td>78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4)^f</td> <td>3.672</td> <td>1.623</td> <td>5.295</td> </tr> <tr> <td>(5)</td> <td>56,3% von 4) erhalten eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie^g</td> <td>2.067</td> <td>914</td> <td>2.981</td> </tr> <tr> <td>(6)</td> <td>62,6%, 64% von 5) sind Patienten mit Progress nach platinhaltiger Erstlinienchemotherapie^h</td> <td>1.294 (1.294-1.323)</td> <td>572 (572-585)</td> <td>1.866 (1.866-1.908)</td> </tr> <tr> <td>(7)</td> <td>Patienten aus der Neoadjuvanz mit Progress < 12 Monate</td> <td>--</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>(8)</td> <td>86,2% von 6) sind GKV-Patientenⁱ</td> <td colspan="3">1.608 (1.608-1.644)</td> </tr> </tbody> </table>	Ad	Zielpopulation 2L	Männer ^a	Frauen ^a	Gesamt ^a	(1)	Population in Deutschland (in tausend) in 2018 ^b	40.159	41.413	81.573	(1)	Sterbefälle C65 Nierenbecken ^{b,c}	103	71	174	(1)	Sterbefälle C66 Harnleiter ^{b,c}	59	38	97	(1)	Sterbefälle C67 Harnblase ^{b,c}	4.549	1.971	6.520	(1)	Sterbefälle C68.0 Harnröhre ^{b,c}	16	14	30	(1)	Sterbefälle UC gesamt ^{b,c} in 2018	4.727	2.094	6.821	(2)	Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting inklusive Langzeitüberlebende ^{b,c,d}	4.923	2.176	7.100	(3)	95%^e von 2) haben vom Urothel ausgehende Tumore	4.677	2.067	6.745	(4)	78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4) ^f	3.672	1.623	5.295	(5)	56,3% von 4) erhalten eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie ^g	2.067	914	2.981	(6)	62,6%, 64% von 5) sind Patienten mit Progress nach platinhaltiger Erstlinienchemotherapie ^h	1.294 (1.294-1.323)	572 (572-585)	1.866 (1.866-1.908)	(7)	Patienten aus der Neoadjuvanz mit Progress < 12 Monate	--	--	--	(8)	86,2% von 6) sind GKV-Patientenⁱ	1.608 (1.608-1.644)						
Ad	Zielpopulation 2L	Männer ^a	Frauen ^a	Gesamt ^a																																																																							
(1)	Population in Deutschland (in tausend) in 2018 ^b	40.159	41.413	81.573																																																																							
(1)	Sterbefälle C65 Nierenbecken ^{b,c}	103	71	174																																																																							
(1)	Sterbefälle C66 Harnleiter ^{b,c}	59	38	97																																																																							
(1)	Sterbefälle C67 Harnblase ^{b,c}	4.549	1.971	6.520																																																																							
(1)	Sterbefälle C68.0 Harnröhre ^{b,c}	16	14	30																																																																							
(1)	Sterbefälle UC gesamt ^{b,c} in 2018	4.727	2.094	6.821																																																																							
(2)	Patienten im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Setting inklusive Langzeitüberlebende ^{b,c,d}	4.923	2.176	7.100																																																																							
(3)	95%^e von 2) haben vom Urothel ausgehende Tumore	4.677	2.067	6.745																																																																							
(4)	78,5% von 3) sind in UICC-Stadium IV (mit Metastasen und/oder Tumorstadium pT4) ^f	3.672	1.623	5.295																																																																							
(5)	56,3% von 4) erhalten eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie ^g	2.067	914	2.981																																																																							
(6)	62,6%, 64% von 5) sind Patienten mit Progress nach platinhaltiger Erstlinienchemotherapie ^h	1.294 (1.294-1.323)	572 (572-585)	1.866 (1.866-1.908)																																																																							
(7)	Patienten aus der Neoadjuvanz mit Progress < 12 Monate	--	--	--																																																																							
(8)	86,2% von 6) sind GKV-Patientenⁱ	1.608 (1.608-1.644)																																																																									

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>^a Summe von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Berechnungen, stellen gerundete Zahlen dar</p> <p>^b Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W1 (13)</p> <p>^c eigene Berechnung, Mortalität abgerufen beim ZfKD (14, 15)</p> <p>^d eigene Berechnung, Quelle: TRM (16–18)</p> <p>^e Chalasani et al. (2009) (19), Deutsche Krebsgesellschaft, NCCN (20, 21)</p> <p>^f Wallmeroth et al. (1999) (22)</p> <p>^g Galsky et al. (2013) (29)</p> <p>^h eigene Berechnung, Shelley et al. (2011)(30), TRM (16–18), TZBB (31)</p> <p>ⁱ BMG (28)</p> <p>Bei Gegenüberstellung der abgeleiteten GKV-Zielpopulation ergibt sich:</p> <table border="1" data-bbox="273 1034 1167 1193"> <thead> <tr> <th></th> <th>Roche epidemiologisches Modell</th> <th>Berechnung unter Hinweis IQWiG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UC 1L</td> <td>2.851 (1.883-3.207)</td> <td>1.630 (1.077-1.834)</td> </tr> <tr> <td>UC 2L</td> <td>2.843 (2.843-2.888)</td> <td>1.608 (1.608-1.644)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es ergibt sich bei Atezolizumab für die Zweitlinienbehandlung des Urothelkarzinoms unter Berücksichtigung der Hinweise des IQWiG</p>		Roche epidemiologisches Modell	Berechnung unter Hinweis IQWiG	UC 1L	2.851 (1.883-3.207)	1.630 (1.077-1.834)	UC 2L	2.843 (2.843-2.888)	1.608 (1.608-1.644)	
	Roche epidemiologisches Modell	Berechnung unter Hinweis IQWiG									
UC 1L	2.851 (1.883-3.207)	1.630 (1.077-1.834)									
UC 2L	2.843 (2.843-2.888)	1.608 (1.608-1.644)									

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine GKV-Zielpopulation, die im Einklang mit dem G-BA Beschluss vom 21.12.2017 zu Nivolumab (Opdivo®) mit ca.1.500 bis 1.900 GKV-Patienten (32) steht. Dies hat eine gleiche Relation von 1L und 2L zur Folge (1:1) wie beim ursprünglich verwendeten epidemiologischen Modell von Roche. Lediglich das Gesamtniveau ist für das Modell mit den IQWiG-Modifikationen niedriger.	
17, 7-11 Tab 10	<p>Vergleich der Abbruchraten und der Behandlungsdauer</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Beschreibung von Unterschieden in den Abbruchraten der Therapie</p> <p>Das IQWiG beschreibt Unterschiede in den Abbruchraten der Therapie wie folgt: <i>„Im Vinflunin-Arm der IMvigor211-Studie brachen mit etwa 94% mehr Patientinnen und Patienten die Therapie ab als im Atezolizumab-Arm, in dem 85 % der Patientinnen und Patienten die Therapie abbrechen. Hauptgrund für einen Therapieabbruch war in beiden Behandlungsgruppen eine Progression der Krankheit. Im Atezolizumab-Arm brachen deshalb 71 % und im Vinflunin-Arm 63 % die Therapie ab.“</i>¹⁶ Im weiteren Verlauf wird in Tabelle 10 die im Vergleich kürzere Behandlungsdauer von Vinflunin gezeigt.</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Die Art der Beschreibung (mehr Abbrüche wegen einer Progression</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

¹⁶ Diese Zahlen beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, während die Zahlen im Dossier auf der Basis der Patienten mit mindestens einer Dosis der Prüfbehandlung berechnet wurden.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>der Erkrankung unter Atezolizumab) legt einen Nachteil der Behandlung mit Atezolizumab gegenüber Vinflunin nahe. Jedoch ist das Gegenteil zutreffend: Aufgrund einer Erkrankungsprogression können nur diejenigen Patienten die Therapie abbrechen, die dies nicht schon zuvor aufgrund der schlechten Verträglichkeit getan haben. Da Patienten unter Vinflunin die Therapie häufiger wegen der schlechten Verträglichkeit abbrechen, können diese Patienten die Therapie nicht mehr aufgrund eines Progresses abbrechen. Zudem gibt es Patienten, die die Behandlung mit Atezolizumab bzw. Vinflunin bis zu Studienende erhalten haben. Bezieht man diese Patienten in die Betrachtung mit ein, ergibt sich das folgende Bild (s. Modul 4C, Seite 289 [mit Abbildung 19] (5)):</p> <p><i>Tabelle 10: Gründe Therapieabbruch in IMvigor211</i></p> <table border="1" data-bbox="277 959 1149 1249"> <thead> <tr> <th>Atezolizumab vs. Vinflunin</th> <th>Atezolizumab (n=247)</th> <th>Chemotherapie (n=242)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Therapie abgebrochen..</td> <td>213 (86,2%)</td> <td>234 (96,7%)</td> </tr> <tr> <td>.. wegen UE</td> <td>25 (10,1%)</td> <td>39 (16,1%)</td> </tr> <tr> <td>.. wegen Progression</td> <td>180 (72,9%)</td> <td>157 (64,9%)</td> </tr> <tr> <td>.. aus anderen Gründen¹⁷</td> <td>8 (3,2%)</td> <td>38 (15,7%)</td> </tr> </tbody> </table>	Atezolizumab vs. Vinflunin	Atezolizumab (n=247)	Chemotherapie (n=242)	Therapie abgebrochen..	213 (86,2%)	234 (96,7%)	.. wegen UE	25 (10,1%)	39 (16,1%)	.. wegen Progression	180 (72,9%)	157 (64,9%)	.. aus anderen Gründen ¹⁷	8 (3,2%)	38 (15,7%)	
Atezolizumab vs. Vinflunin	Atezolizumab (n=247)	Chemotherapie (n=242)															
Therapie abgebrochen..	213 (86,2%)	234 (96,7%)															
.. wegen UE	25 (10,1%)	39 (16,1%)															
.. wegen Progression	180 (72,9%)	157 (64,9%)															
.. aus anderen Gründen ¹⁷	8 (3,2%)	38 (15,7%)															

¹⁷ Überwiegend Entscheidung des Arztes oder Patienten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" data-bbox="277 453 1151 536"> <tr> <td data-bbox="277 453 696 536">Kein Abbruch, „on treatment“</td> <td data-bbox="703 453 904 536">31 (12,6%)</td> <td data-bbox="911 453 1151 536">8 (3,3%)</td> </tr> </table> <p data-bbox="277 603 1151 667">Unter der Therapie mit Atezolizumab sind am Ende der Studie fast viermal so viele Patienten noch in Behandlung.</p> <p data-bbox="277 689 1151 852">Im gleichen Zusammenhang ist die in Tabelle 10 auf Seite 17 der Nutzenbewertung dargestellte längere Behandlungsdauer zu sehen: Die bessere Verträglichkeit erlaubt eine längere und konsequentere Behandlung, was sich auch in der Wirksamkeit der Therapie positiv niederschlägt.</p> <p data-bbox="277 874 1151 1037">Insgesamt unterstreichen die Daten zu Behandlungsabbruch aufgrund Progress und Behandlungsdauer die sehr viel bessere Verträglichkeit und rückt den vom IQWiG beschriebenen Unterschied in die klinisch zutreffende Perspektive eines deutlichen Vorteils für die Atezolizumab-Behandlung.</p> <p data-bbox="277 1059 636 1091"><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p data-bbox="277 1114 1151 1177">Die Abbruchraten der Therapie sollten vollständig unter Beachtung und Nennung der Gründe erwähnt werden.</p>	Kein Abbruch, „on treatment“	31 (12,6%)	8 (3,3%)		
Kein Abbruch, „on treatment“	31 (12,6%)	8 (3,3%)				
20, Tab 13	<p data-bbox="277 1193 1151 1257">Verzerrungspotential und Ergebnissicherheit basierend auf Studie IMvigor211</p> <p data-bbox="277 1279 456 1311">Anmerkung:</p> <p data-bbox="277 1334 1151 1391">Um die Ergebnissicherheit zu bestimmen, verwendet das IQWiG eine unbekannt Kombination des Verzerrungspotentials der Studie</p>	<p data-bbox="1182 1193 2069 1257">Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise als „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p> <p data-bbox="1182 1279 2069 1375">Zum Nachweis des Zusatznutzens liegt eine offene, randomisierte und aktiv-kontrollierte Studie vor (IMvigor211). Das Verzerrungspotential auf Studienebene und bezüglich des</p>				

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und bewertungsrelevanter Endpunkte, bei letztgenannten zusätzlich die Effektstärke.</p> <p>Die Bewertung der Studie gleicht sich in der Einschätzung von IQWiG und Roche, sie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf.</p> <p>Die Bewertung der Verträglichkeitsendpunkte wird vom IQWiG unter anderem wegen des offenen Studiendesigns und wegen möglicher ergebnisgesteuerter Berichterstattung als hoch bewertet.</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Für die Endpunkte „Gesamtrate UE“ und „Behandlungsabbruch aufgrund UE“ stimmt dies mit der Beurteilung von Roche überein. Für die Endpunkte „schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ sowie SUE hat Roche eine andere Auffassung: Es handelt sich bei diesen um solche mit niedrigem Verzerrungspotential. Die Begründung liegt in den für den Patienten so starken Auswirkungen, dass die Bewertung nur noch einen sehr geringen subjektiven Anteil aufweist. Ist beispielsweise aufgrund der Ausprägung eines Verträglichkeitsendpunktes eine Hospitalisierung notwendig, so ist ein Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation nur schwer vorstellbar.</p> <p>Die Endpunkte „UE \geq Grad 3“ und „SUE“ weisen zudem noch sehr deutliche Effekte auf, so dass die Ergebnissicherheit hier aus Sicht von Roche hoch ist.</p> <p>IQWiG wie auch Roche bewerten die Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben mit „Hinweis“.</p>	<p>Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und zur Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt anzusehen.</p> <p>Weiterhin fanden in hohem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensierungen in den Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte, wie auch für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, führen. Dabei unterschieden sich die Gründe für die Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen (z.B. Abbruch wegen Krankheitsprogression: 71,4% (Atezolizumab) vs. 62,8% (Vinflunin), Abbruch wegen UE: 10% (Atezolizumab) vs. 16% (Vinflunin). Unsicherheiten ergeben sich auch daraus, dass davon auszugehen ist, dass die Unterschiede in den Behandlungsdauern bei den Endpunkten, deren Beobachtungszeitpunkte an die Dauer der Therapie gekoppelt sind, zu Unterschieden in den Beobachtungsdauern führen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Da die Bewertung des Gesamtzusatznutzens hauptsächlich auf einer Verringerung der Nebenwirkungen basiert, sieht Roche in der Gesamtschau die Herabstufung der Ergebnissicherheit auf einen „Anhaltspunkt“ als nicht gerechtfertigt an und hält die Kategorie „Hinweis“ für die korrekte Einschätzung.</p>	
46, 31-33	<p>Anmerkung:</p> <p>Biomarker-gestützte Selektion von Patienten mit einem erhöhten medizinischen Nutzen von der Behandlung mit Atezolizumab</p> <p>Das IQWiG bemängelt im Zusammenhang mit der Darstellung der Verträglichkeit das Fehlen einer Biomarker-gestützten Operationalisierung.</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Roche bestätigt, dass eine Identifikation von Patienten, die aus der Behandlung mit Atezolizumab im Hinblick auf Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit besonders profitieren, wünschenswert ist. Leider existieren derzeit keine etablierten Biomarker im Anwendungsgebiet. Diese sind derzeit Gegenstand wissenschaftlicher Bemühungen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Entfällt</p>	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
41, 3-7 55, 21-25	<p>Kritik an der Literaturrecherche</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Beschränkung der Quellenrecherche und der Zielpopulation auf das UICC-Stadium IV</p> <p>Das IQWiG bemängelt im Zusammenhang mit der Literaturrecherche sowie mit der Berechnung des epidemiologischen Modells, dass Patienten im Stadium II/III nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Die Recherche wurde über einem Suchblock zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom eingeschränkt, um ein möglichst präzises Suchergebnis in Bezug auf die Fragestellung zu liefern.</p> <p>Diese Einschränkung ist sachgerecht, da für die in den Dossiers verwendete Definition von „lokal fortgeschrittenen oder metastasiert“ das UICC-Stadium IV (T4b/N0/M0, jedes T/N1-3/M0 oder jedes T/jedes N/M1) zugrunde gelegt wurde.</p> <p>Die vom IQWiG geäußerte Kritik an dieser Einschränkung in den bibliografischen Recherchen – und im Übrigen auch in der Berechnung der Zielpopulation – basiert offenbar darauf, dass das Institut diese Definition nicht akzeptiert und die Auffassung vertritt, dass „lokal fortgeschrittenen oder metastasiert“ auch Patienten im Stadium III und ggf. auch II mit einschließen (siehe S. 24 Nutzenbewertung 1L UC und S. 55 Nutzenbewertung 2L UC).</p>	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Auffassung ist allerdings nicht sachgemäß, da Patienten im Stadium II/III grundsätzlich operabel sind und adjuvant bzw. neoadjuvant behandelt werden (20). Patienten im Stadium II und III sind also nicht Teil des Anwendungsgebiets.</p> <p>Dies wird durch die drei beispielhaft vom IQWiG angeführten Studien (33–35) bekräftigt: In den Studien waren jeweils Patienten mit verschiedenen Stadien eingeschlossen, das fortgeschrittenste davon war Stadium T4a NX M0 (=UICC-Stadium III, nicht metastasiert). In keiner der Studien waren Patienten im Stadium IV eingeschlossen, und alle genannten Studien beziehen sich auf die neoadjuvante Behandlung. Somit ist keine dieser Studien im Anwendungsgebiet relevant.</p> <p>Die Recherchen wurden demnach von Roche sachgemäß durchgeführt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Vorbehalte aufgrund der Beschränkung der Literaturrecherche und der epidemiologischen Berechnungen auf das UICC-Stadium IV sind unbegründet und sollten gestrichen werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, Giorgi U de et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2017.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017; 10.07.2017.
3. Genentech - a Member of the Roche Group. Periodic benefit-risk evaluation report atezolizumab: Section 5, PBRER 1081969 (DLP 17 November 2017; Reporting Intervall 18 May 2017 to 17 November 2017); unpublished.
4. Genentech - a Member of the Roche Group. Development Safety Update Report. Tecentriq® / atezolizumab / RO5541267: 11 Mai 2016 - 17 Mai 2017; 2017.
5. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Atezolizumab (Tecentriq®): Modul 4 C Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie; 25.09.2017.
6. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27(27):4454–61.
7. DKG/ASORS, DGHO, DEGRO. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie: Langversion 1.1 – April 2017 AWMF-Registernummer: 032/054OL; April 2017; URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2017-05.pdf.
8. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(8):1012–39.
9. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(10):597–609.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 27.12.2017.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung A17-51. Version 1.0. 2017.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (Urothelkarzinom nach Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung A17-52. Version 1.0 2017.
13. DESTATIS. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060, Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2013; 2015; 28.04.2015.
14. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Prävalenz des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnröhre (C68.0). Inzidenz und Mortalität der Harnröhre (C68.0). Auskunft auf Anfrage. Nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenstand; 2017; 13.01.2017.

15. Robert Koch-Institut. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Mortalität des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnblase (C67). Nach Altersgruppen und Geschlecht. Datenstand: 3.11.2016; 2017.
16. Tumorregister München. Spezielle Auswertung Survival ICD-10 C66 Uretertumor.; 2016.
17. Tumorregister München. Spezielle Auswertung Survival ICD-10 C65 Nierenbeckentumor.; 2016.
18. Tumorregister München. Spezielle Auswertung Survival. ICD-10 C67 Blasenkarzinom.; 2016.
19. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2009; 3(6 Suppl 4):S193-8.
20. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: Langversion 1.1 – November 2016, AWMF-Registernummer: 032/038OL; 2016.
21. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder cancer. Version 5 - May 25, 2017; 2017.
22. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int* 1999; 62(2):69–75.
23. Reardon ZD, Patel SG, Zaid HB, Stimson CJ, Resnick MJ, Keegan KA et al. Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally advanced muscle-invasive bladder cancer: a sign of changing tides. *Eur Urol* 2015; 67(1):165–70.
24. Hautmann RE, Petriconi RC de, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012; 61(5):1039–47.
25. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006; 107(3):506–13.
26. Pal SK, Ruel N, Villegas S, Chang M, DeWalt K, Wilson TG et al. CKD-EPI and cockcroft-gault equations identify similar candidates for neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *PLoS One* 2014; 9(4):e94471.
27. Tsao C-K, Moshier E, Seng SM, Godbold J, Grossman S, Winston J et al. Impact of the CKD-EPI equation for estimating renal function on eligibility for cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2012; 10(1):15–20.
28. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2016 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand 16. März 2017.
29. Galsky MD, Chowdhury S, Bellmunt J, Wong Y-N, Recine F, Pal SK et al. Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with metastatic urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl: abstract 4525).
30. Shelley M, Cleves A, Wilt TJ, Mason M. Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; Apr 13:4.
31. Tumorzentrum Land Brandenburg e. V. Qualitätsbericht 2013 – Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister: Überarbeitete Auflage 2014; 2014.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom); 2017.
33. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MKB. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(16):2171–7.
34. Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, Masumori N, Fujimoto H, Hirao Y et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. *Ann Oncol* 2014; 25(6):1192–8.
35. Osman MA, Gabr AM, Elkady MS. Neoadjuvant chemotherapy versus cystectomy in management of stages II, and III urinary bladder cancer. *Arch Ital Urol Androl* 2014; 86(4):278–83.

5.3 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	11.01.2018
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Verfahren 2017-10-01-D-314
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit 21.09.2017 ist Atezolizumab (Tecentriq®) zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Monotherapie wird angewendet [...] zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms [...] bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.“ (Erstlinientherapie, Kodierung B), sowie• „Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie [...].“ (nach Chemotherapie, Kodierung C) [1] <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 02.01.2018 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabei wurden Erst- und Zweitlinientherapie jeweils in einem eigenen Dokument bewertet ([2], [3])</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Atezolizumab in der Erstlinientherapie (Kodierung B) und Urothelkarzinom nach Chemotherapie (Codierung C) Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist seit dem 02.06.2017 „als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen</p>	<p>Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
platinhaltigen Therapie indiziert [4]. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Atezolizumab das gleiche Indikationsgebiet wie Nivolumab von Bristol-Myers Squibb.	
Zusammenfassung: Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf folgende Punkte der Dossierbewertung des IQWiG im Detail eingegangen: <ul style="list-style-type: none">1) Ableitung des Zusatznutzens<ul style="list-style-type: none">1.1 Nach Chemotherapie (Kodierung C)1.2 Erstlinientherapie (Kodierung B)2) Verträglichkeitsendpunkte - nach Chemotherapie (Kodierung C)3) Epidemiologie und Kosten<ul style="list-style-type: none">3.1 Herleitung der Patientenzahl3.2 Kosten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG (Kodierung C), S. 7 ff	<p>1. Ableitung des Zusatznutzens</p> <p>1.1 Nach Chemotherapie (Kodierung C)</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG fasst die Bewertung des Zusatznutzens für Kodierung C nach Chemotherapie zusammen: <i>„In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit sowie unterschiedlichen Ausmaßes, zum Teil für einzelne Subgruppen. Auf der Seite der positiven Effekte ergeben sich Hinweise und Anhaltspunkte in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere bzw. schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität mit dem Ausmaß gering bis erheblich. Dem gegenüber stehen Anhaltspunkte für negative Effekte bei therapiespezifischen schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. erheblich bzw. nicht quantifizierbar. Zum Gesamtüberleben zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Atezolizumab.“</i></p> <p>Und weiterhin: <i>„In der vorliegenden Bewertung basiert der Zusatznutzen hauptsächlich auf einer Verringerung von Nebenwirkungen. Für die relevante Teilpopulation legt der pU für</i></p>	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>die Endpunkte zu Nebenwirkungen keine vollständigen Daten vor. Die Daten zu immunvermittelten UE sind zudem nur eingeschränkt oder gar nicht verwendbar.</i></p> <p><i>Insgesamt gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin.“ ([3], S. 7)</i></p> <p>Für die Anwendung von Atezolizumab bei erwachsenen Patienten mit Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie sieht das IQWiG auf der Basis einer randomisierten, kontrollierten Studie (IMvigor211) insgesamt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Dieser basiert „hauptsächlich auf einer Verringerung von Nebenwirkungen“ ([3], S. 7).</p> <p><u>Mortalität:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben von Atezolizumab betrug im Median 9,2 [7,9; 10,4] Monate vs. 8,3 [6,9; 9,6] Monate für Vinflunin, was keinen signifikanten Unterschied darstellt ([3], S. 22).</p> <p><u>Morbidität:</u></p> <p>Bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sieht das IQWiG einen Zusatznutzen in den Skalen Übelkeit und Erbrechen sowie Schlaflosigkeit ([3] S. 31-35). Aus Sicht von BMS sind diese</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse zu Atezolizumab gut nachvollziehbar und konsistent mit den Ergebnissen für Nivolumab bei Urothelkarzinom [5].</p> <p><u>Verträglichkeit (Nebenwirkungen):</u></p> <p>Sowohl für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch die SUE und Abbruch wegen UE als auch sieht das IQWiG einen Zusatznutzen ([3], S. 31-35). Das ist für BMS nachvollziehbar und entspricht den Ergebnissen für Nivolumab: Hier ließ sich im historischen Vergleich versus Vinflunin ein relevanter, teils dramatischer Effekt für relevante unerwünschte Ereignisse nachweisen [4]. Zu den spezifischen UE zeigten sich laut IQWiG sowohl positive als auch negative Effekte ([3], S. 31-35). In der entsprechenden Bewertung des IQWiG von Pembrolizumab bei Urothelkarzinom lagen hier „keine Ergebnisse“ vor ([6], S. 37). Dort wurde aus der „hilfsweisen Betrachtung der Ergebnisse zu UE in der Gesamtpopulation“ schussgefolgert, dass die negativen Effekte nicht die positiven Effekte in Frage stellen ([6], S. 8).</p> <p>1.2 Erstlinientherapie (Kodierung B)</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG fasst die Bewertung des Zusatznutzens für die Erstlinientherapie (Kodierung B) zusammen: <i>„Zusammengenommen erlaubt die unvollständige Datenlage keinen sachgerechten Vergleich zwischen Atezolizumab und Carboplatin + Gemcitabin. Darüber hinaus können Aussagen zum Zusatznutzen</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG (Kodierung B), S. 6 ff	<p><i>auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme unterschiedlicher Studien aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit allenfalls bei Vorliegen sehr großer Effekte gemacht werden. Solche Effekte liegen für die relevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesamtraten zu UE, SUE, Abbruch wegen UE sowie schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) UE nicht vor. ([2], S. 6)</i></p> <p>Für den Vergleich versus Therapie nach Maßgabe des Arztes wird für Patienten, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet sind, vom pharmazeutischen Unternehmer versus Carboplatin und Gemcitabin ein historischer Vergleich durchgeführt.</p> <p>In der besonderen Situation, dass es keine direkt vergleichende Studie, sowie keine Möglichkeit eines indirekten Vergleichs über einen Brückenkomparator gibt, stellt ein Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien und den zugehörigen publizierten Endpunkten die beste verfügbare Evidenz dar. Diese bestverfügbare Evidenz sollte generell nach Ansicht von BMS bei der Ableitung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.</p>	
IQWiG (Kodierung C), S. 7 ff.	<p>2. Verträglichkeitsendpunkte - nach Chemotherapie (Kodierung C)</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG fasst die Bewertung der Verträglichkeit für Kodierung C nach Chemotherapie zusammen: „<i>In der vorliegenden Bewertung</i></p>	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>basiert der Zusatznutzen hauptsächlich auf einer Verringerung von Nebenwirkungen. Für die relevante Teilpopulation legt der pU für die Endpunkte zu Nebenwirkungen keine vollständigen Daten vor. Die Daten zu immunvermittelten UE sind zudem nur eingeschränkt oder gar nicht verwendbar.“ ([3], S. 7 und S. 36)</i></p> <p>Die spezifischen, immunvermittelten unerwünschten Ereignisse von Atezolizumab sind als Teil der dargestellten Verträglichkeits-Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Abbruch wegen UE komplett enthalten. Entsprechend liegt keine unvollständige Darstellung der Verträglichkeit vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für die Patientenpopulation nach Chemotherapie (Kodierung C) Berücksichtigung des Zusatznutzens hauptsächlich auf einer Verringerung von Nebenwirkungen wie in der Zusammenfassung des IQWiG.</p>	
IQWiG (Kodierung)	<p>3. Epidemiologie und Kosten 3.1 Herleitung der Patientenzahl <i>Anmerkung:</i> Das IQWiG geht bei der Bewertung der Herleitung der Patientenzahlen jeweils detailliert auf jeden Schritt ein. Die wesentlichen Punkte der Bewertung finden sich für die</p>	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
C), S. 52 ff.	<p>Patientenpopulation nach Chemotherapie (Kodierung C) auf S. 61 zusammengefasst: <i>„Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation stellen tendenziell eine Überschätzung dar. Der pU schränkt die Zielpopulation nicht auf Urothelkarzinome ein. Zudem können Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression in ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium bei der Herleitung der Zielpopulation doppelt erfasst werden.</i></p> <p><i>Eine weitere Aufteilung der Zielpopulation nach Auftreten eines Früh- oder Spätrezidivs gemäß den Vorgaben des G-BA nimmt der pU nicht vor.“ ([3], S. 61)</i></p> <p>BMS stimmt mit der Gesamtbewertung des IQWiG überein, dass die durchgeführte Ableitung der Patientenzahl nachvollziehbar ist, jedoch eine gewisse Überschätzung darstellt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier 2.451-2.489 Patienten für die Patientenpopulation nach Chemotherapie (Kodierung C) ausgewiesen. ([7], S. 46).</p> <p>Mit der Dossiereinreichung von Nivolumab hatte BMS auch eine detaillierte Ableitung der Patientenzahl für die Patientenpopulation der Fragestellung 2 vorgenommen [8]. Diese ergab für die Gesamtpopulation: 1.460 – 1.872 Patienten. Diese Zahl liegt deutlich niedriger, ist in der Größenordnung aber plausibel zur Patientenzahl wie sie im Dossier zu Atezolizumab angegeben wurde. Abweichend vom Dossier zu Atezolizumab wurde für</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG (Kodierung B), S. 20 ff.	<p>Nivolumab nicht primär von den Sterbefällen, sondern von den erkrankten Patienten ausgegangen und die Ableitungsschritte wo notwendig jeweils durch systematische Literaturrecherchen unterstützt [8].</p> <p>In seinem Beschluss zu Nivolumab bei Urothelkarzinom hat der Gemeinsame Bundesausschuss als Patientenzahl ca. 1.500 bis 1.900 Patienten für die Gesamtgruppe festgelegt, eine Differenzierung nach Früh- und Spätrezidiv erfolgte nicht [9].</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Die wesentlichen Punkte der Bewertung der Patientenzahl finden sich für die Erstlinientherapie (Kodierung B) auf S. 29 zusammengefasst: <i>„Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation stellen tendenziell eine Überschätzung dar. Der pU schränkt die Zielpopulation nicht auf Urothelkarzinome ein. Zudem leitet er die Zielpopulation über die Sterbefälle aufgrund von Karzinomen der Harnorgane ab. Unter den Verstorbenen und insbesondere unter den berücksichtigten Langzeitüberlebenden können sich jedoch auch Patientinnen und Patienten befinden, die bereits eine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben und somit nicht mehr für eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab infrage kommen...“</i>([2], S. 29)</p> <p>BMS stimmt mit der Gesamtbewertung des IQWiG überein, dass</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG (Kodierung C), S. 62</p> <p>IQWiG (Kodierung B), S. 30</p>	<p>die durchgeführte Ableitung der Patientenzahl nachvollziehbar ist, jedoch eine gewisse Überschätzung darstellt.</p> <p>3.2 Kosten</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG beurteilt die angegebenen Kosten zu Atezolizumab und Vinflunin für die Patientenpopulation nach Chemotherapie (Kodierung C) als „plausibel“ ([3], S. 62). Es wird jedoch angemerkt: <i>„Der pU vernachlässigt zudem weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.“</i>. Weiterhin wird angemerkt: <i>„Die Kosten einer erneuten cisplatinbasierten Chemotherapie werden vom PU vernachlässigt.“</i> ([3], S. 62)</p> <p>Für die Erstlinientherapie (Kodierung B) fasst das IQWiG auf S. 30 die Bewertung zusammen. Die Bewertung der Kosten von Atezolizumab entspricht der von Kodierung C. Für eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes: Carboplatin + Gemcitabin wird jedoch festgestellt: <i>„Diese Kombinationstherapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen: Es fehlen daher Angaben zur üblichen Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen. Hierdurch können die Angaben des pU nicht bewertet werden.“</i> ([3], S. 30)</p> <p>Hinsichtlich der Kosten für Vinflunin wird auf den bestehenden Beschluss zu Nivolumab vom 21.Dezember 2017 im Anwendungsgebiet Urothelkarzinom verwiesen [9]. Dieser weist</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>66.446,20 € Jahrestherapiekosten aus und berücksichtigt neben den Medikamentenkosten lediglich die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. In diesem Beschluss [9] und den tragenden Gründen [10] findet sich auch eine detaillierte Darstellung der Kosten von Cisplatin und Gemcitabin. Es muss eine einheitliche Berechnung der Kosten für alle Beschlüsse im Therapiegebiet Urothelkarzinom erfolgen.</p> <p>Für die Erstlinientherapie (Kodierung B) erfolgte durch das IQWiG keine Bewertung der Kosten von Carboplatin und Gemcitabin als leitlinienkonforme [11] Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“. Zwar ist die Argumentation des IQWiG nachvollziehbar, dass die Leitlinien hier eine nicht-zugelassene Therapie empfehlen. Dies alleine erscheint jedoch nicht als Begründung ausreichend, die Kosten der Vergleichstherapie überhaupt nicht zu bewerten bzw. zu quantifizieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Patientenpopulation nach Chemotherapie (Kodierung C) konsistente Verwendung der Spanne von 1.500 bis 1.900 Patienten für die Gesamtpopulation der Fragestellung 2 wie im Beschluss des G-BA zu Nivolumab vom 21.12.2017. Für die Patienten in Erstlinientherapie (Kodierung B) Verwendung einer vergleichbaren Spanne.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Konsistente Berücksichtigung der Kosten, insbesondere für Vinflunin und Cisplatin gemäß Fachinformation für alle Beschlüsse im Therapiegebiet Urothelkarzinom – entsprechend des Beschlusses zu Nivolumab vom 21.12.2017. Angemessene Kostendarstellung einer nicht zugelassenen Erstlinientherapie mit Gemcitabin/Carboplatin.	

Literaturverzeichnis

Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2017. [Aufgerufen am 08.01.2018]. URL: <https://www.roche.de/dok/Tecentriq-reg-Infusionsloesung-fachinfo-0-na-attach.pdf>.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017. [Aufgerufen am 08.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/315/#tab/nutzenbewertung>.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (Urothelkarzinom nach Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017. [Aufgerufen am 08.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/315/#tab/nutzenbewertung>.

Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2017. [Aufgerufen am 08.01.2018]. URL: <https://fi.b-ms.de/Opdivo>.

Bristol-Myers Squibb (BMS). Nivolumab (Opdivo®) Modul 4 H Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie [online]. 2017. [Aufgerufen am 08.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1984/2017-06-30_Modul4H_Nivolumab.pdf.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017. [Aufgerufen am 08.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2073/2017-12-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Pembrolizumab_D-311.pdf.

Roche Pharma AG. Atezolizumab (Tecentriq®) Modul 3 C - Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie [online]. 2017. [Aufgerufen am 08.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/315/>.

Bristol-Myers Squibb (BMS). Nivolumab (Opdivo®) Modul 3 H Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie [online]. 2017. [Aufgerufen am 08.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1983/2017-06-30_Modul3H_Nivolumab.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [online]. 2017. [Aufgerufen am 08.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/300/>.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [online]. 2017. [Aufgerufen am 08.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/300/#tab/beschluesse>.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1 [online]. 2016. [Aufgerufen am 08.01.2018]. URL:

http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf.

5.4 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	19.01.2018
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten entfällt

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Zeile 16-26 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>„Der pU wählt Carboplatin + Gemcitabin als Vergleichstherapie, da nach seiner Auffassung unter Anlegung rationaler Entscheidungskriterien und aktueller Leitlinienempfehlungen diese Therapie regelhaft der Maßgabe des Arztes entspreche.</p> <p>Diese Einschätzung wird nicht für alle Patientinnen und Patienten geteilt. Die deutsche S3-Leitlinie stellt explizit fest, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, aufgrund der Heterogenität dieser Patientenpopulation keine Standardtherapie existiere. Die Leitlinie empfiehlt – obwohl nicht für diese Indikation zugelassen – für Patientinnen und Patienten, mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eine Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder darüber können entsprechend der Leitlinie mit einer Monochemotherapie behandelt werden.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin ist im deutschen Versorgungskontext als einzige Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>1. <u>Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)</u> Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</p> <p>2. <u>Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie</u> Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): Vinflunin</p> <p>Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate): Vinflunin oder Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet zu berücksichtigen.</p> <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten in der Erstlinientherapie mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind, wurde bislang keine Standardtherapie definiert. • Für diese Patienten wird in allen relevanten Leitlinien trotz fehlender Zulassung ausdrücklich die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin empfohlen (1-5). • Für weitere Kombinations- oder Monotherapien wird in den S3 Leitlinien aufgrund der unzureichenden Evidenzlage keine klare Empfehlung gegeben: „Zur Verwendung von Monotherapien bei Patienten, die nicht geeignet für cisplatinhaltige Kombinationschemotherapien sind, lässt sich aufgrund der mangelnden Evidenz durch randomisierte Vergleichsstudien keine Empfehlung für oder gegen eine einzelne Substanz ableiten.(3)“ • Die Empfehlung für eine Monochemotherapie in den S3 Leitlinien basiert auf einen Empfehlungsgrad 0. Somit ist die Empfehlung für eine Monochemotherapie offen und eine KANN Empfehlung. <p>Daher ist aus Sicht von MSD die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin im deutschen Versorgungskontext als <u>einzig relevante</u></p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Therapie</u> in dem vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.	

Literaturverzeichnis

1. Alfred Witjes J, Lebrecht T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(3):462-75.
2. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
3. Leitlinienprogramm O. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. 2016.
4. National Comprehensive Cancer N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Bladder Cancer - Version 5. 2017.
5. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, James N, et al. Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer 2015.

5.5 Stellungnahme medac GmbH

Datum	22.01.2018
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentriq®/Vorgangsnummer:2017-10-01-D-314
Stellungnahme von	medac GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 1; zweckmäßige Vergleichstherapie: Tecentriq ist zugelassen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorher platinhaltiger Chemotherapie. [1]</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie sind die PD-1 Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab nicht erwähnt. [2] [3] Bitte erläutern Sie unter welchen Gesichtspunkten Sie bereits durch Nutzenbewertung bewertete Produkte zur zweckmäßigen Vergleichstherapie heranziehen oder nicht.</p>	<p>Seit Kurzem stehen im Anwendungsgebiet zudem, sowohl in der Erstlinientherapie als auch danach, Wirkstoffe aus der Gruppe der PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert jedoch derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. Fachinformation zu Tecentriq [1]
2. Pembrolizumab Vorgangsnummer: 2017-09-15-D-311, ZVT [2]
3. Nivolumab Vorgangsnummer: 2017-07-01-D-293, Beschlusstext vom G-BA [3]

5.6 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	21.01.2017
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®), Stellungnahme - Atezolizumab - 2017-10-01-D-314
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.01.2018 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) beim Urothelkarzinom [1].</p> <p>Das IQWiG gibt auf Seite 7 seines Berichts zu Atezolizumab (Urothelkarzinom nach Chemotherapie) an, dass die im Dossier, für den Endpunkt immunvermittelte UE, vorgelegten Daten „<i>nur eingeschränkt oder gar nicht verwendbar</i>“ sind. [1]. Dieser Ausführung kann nicht gefolgt werden, da es für die klinische Praxis relevant wäre zu erfahren, wie die Therapie gemäß der derzeitigen Studienlage im Vergleich zum derzeitigen Therapiestandard einzuordnen ist.</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Gemcitabin (GEMZAR®) [2] nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Atezolizumab (Tecentriq®).</p>	<p><u>1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie):</u></p> <p>Für Atezolizumab liegen die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, einarmigen Studie IMvigor210 vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Teilanwendungsgebiet Ergebnisse einarmiger Studien bzw. einzelner Arme von vergleichenden Studien nicht-adjustiert gegenüber.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine vollständige, inhaltliche Prüfung des Dossiers sollte durch das IQWiG vorgenommen werden</p> <p>Lilly ist der Auffassung, dass die gesamte, im Dossier vorgelegte Evidenz eines neuen Arzneimittels durch das IQWiG vollständig, inhaltlich geprüft werden sollte.</p> <p>Dieser umfassende Prüfungsauftrag des IQWiG ergibt sich aus seinem Status und seinem Verhältnis zum G-BA.</p> <p>Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V). Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Das IQWiG soll mit anderen Worten eine institutionalisierte Wissensbasis für die Arbeit des G-BA darstellen.</p> <p>Für das vorliegende Verfahren bedeutet dies: Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten inklusive Studiendesign, Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte.</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Aufgabe des IQWiG besteht u.a. darin Gutachten zu Arzneimitteln abzugeben [3]. Diese können Klinikern helfen Therapieentscheidungen abzuwägen.- Der pU hat für die Beobachtungszeit der Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen an das Ende der Behandlung mit der Studienmedikation geknüpft. Das IQWiG ist der Auffassung, dass die Beobachtungszeit	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>systematisch verkürzt wurde und somit keine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum getätigt werden kann. Diesem Vorgehen des IQWiG kann gefolgt werden, dennoch ist zu beachten, dass dieses Vorgehen nur schwer umgesetzt werden kann, da bei fortschreitender Erkrankung rascher Handlungsbedarf besteht und die Patienten im Anschluss der Studie weitere Therapien erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none">- Das IQWiG gibt an, dass für die Endpunkte Nebenwirkungen keine vollständigen Daten vorliegen. Es wäre trotz fehlender Eignung der Daten sinnvoll zu erfahren, ob es Hinweise zur Wirksamkeit von Atezolizumab gibt. Aus diesem Grund wäre es wünschenswert, wenn das IQWiG im Sinne eines wissenschaftlichen Dialogs auch diese vermeintlich nicht relevanten Daten näher analysiert und interpretiert.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 575 (A17-52). 2017. ISSN: 1864-2500. 2017.
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Gemzar[®] Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. September 2017.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aufgaben und Ziele des IQWiG 2016. Available from: <https://www.iqwig.de/de/ueber-uns/aufgaben-und-ziele.2946.html>

5.7 Stellungnahme Pierre Fabre Pharma GmbH

Datum	03.01.2018
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentriq®
Stellungnahme von	Pierre Fabre Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Vorbemerkung:

Am 02.01.2018 hat der G-BA den Bewertungsbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 575; Auftrag A17-52) gemäß § 35a SGB V zu Atezolizumab im neuen Anwendungsgebiet „Urothelkarzinom nach Chemotherapie“ veröffentlicht [1].

Pierre Fabre Medicament, in Deutschland vertreten durch die Pierre Fabre Pharma GmbH, ist Zulassungsinhaber für das Arzneimittel Javlor[®] (Wirkstoff: Vinflunin), zugelassen zur Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung [2].

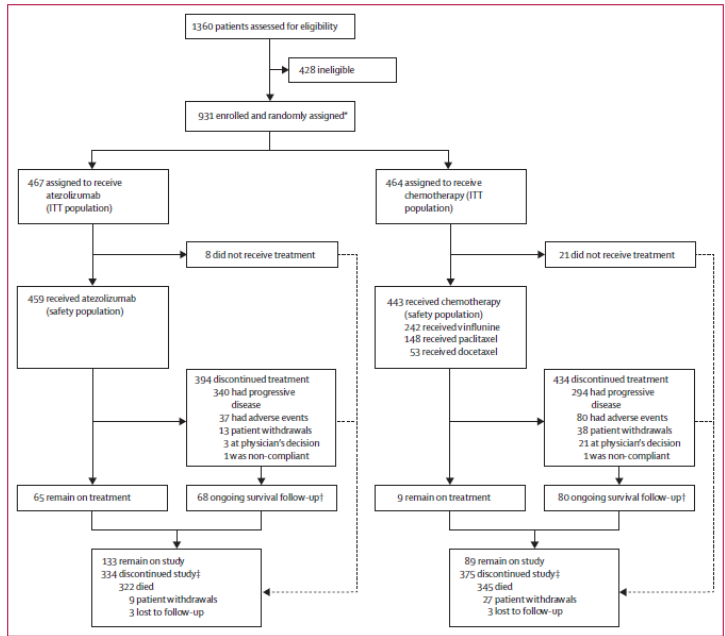
Vinflunin wurde für Atezolizumab im Anwendungsgebiet „Urothelkarzinom nach Chemotherapie“ durch den G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Patienten mit Frührezidiv (≤ 6 Monate) als auch mit Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate) bestimmt. Daher ist Pierre Fabre ein von der Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Atezolizumab betroffenes Unternehmen. Pierre Fabre möchte daher gemäß § 19, Kap. 5 G-BA Verfo Stellung nehmen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dropout-Raten</p> <p>Das IQWiG schätzt, wie in Kapitel 2.1 und 2.3.2 seines Bewertungsberichts (Seiten 4 und 18) angegeben, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig ein.</p> <p>Aus Sicht von Pierre Fabre ist bezüglich der IMvigor 211 Studie das mögliche Vorhandensein eines Attrition BIAS zu diskutieren. Nachfolgend kopieren wir das CONSORT-Diagramm aus der Vollpublikation der Studie ein [3].</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens liegt eine offene, randomisierte und aktiv-kontrollierte Studie vor (IMvigor211). Das Verzerrungspotential auf Studienebene und bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und zur Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt anzusehen.</p> <p>Weiterhin fanden in hohem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensierungen in den Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte, wie auch für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, führen. Dabei unterschieden sich die Gründe für die Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen (z.B. Abbruch wegen Krankheitsprogression: 71,4% (Atezolizumab) vs. 62,8% (Vinflunin), Abbruch wegen UE: 10% (Atezolizumab) vs. 16% (Vinflunin). Unsicherheiten ergeben sich auch daraus, dass davon auszugehen ist, dass die Unterschiede in den Behandlungsdauern bei den Endpunkten, deren Beobachtungszeitpunkte an die Dauer der Therapie gekoppelt sind, zu Unterschieden in den Beobachtungsdauern führen.</p> <p>Des Weiteren zeigte sich in der IMvigor211 Studie, dass zu Beginn der Behandlung mehr Todesfälle im Atezolizumab-Arm auftraten als im Vergleichsarm. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben kreuzen sich nach etwa 5 Monaten; erst danach ergibt sich ein Vorteil für mit Atezolizumab behandelte Patienten. Im Gegenzug bedeutet dies auch, dass ein Teil der Patienten initial von einer Behandlung mit einer Chemotherapie mehr profitiert als von einer Behandlung mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie aus dem Diagramm ersichtlich, erhielten im Atezolizumab- gegenüber dem Chemotherapie-Arm 8 (1,7%) vs. 21 (4,5%) Patienten nicht die geplante Studientherapie. Zudem brachen 17 (3,6%) vs. 60 (12,9%) Patienten die Studientherapie vorzeitig aufgrund von Arzt- oder Patienten-Entscheidung bzw. Non-Compliance (d.h. nicht primär wegen Progression oder unerwünschten Ereignissen (UE)) ab. Somit wurden 5,4% (Atezolizumab) vs. 17,5% (Chemotherapie) der Patienten entweder nicht mit der geplanten Studientherapie behandelt oder haben die Therapie vorzeitig wegen nicht Progressions- oder UE-bedingter Gründe abgebrochen.</p>	<p>Atezolizumab. Diese Teilpopulation kann auf patientenindividueller Ebene noch nicht hinreichend sicher identifiziert werden, sodass für einzelne Patienten davon ausgegangen werden muss, dass die Behandlung mit Atezolizumab nicht mit einem Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens einhergeht.</p> <p>Schließlich kommt hinzu, dass die Angaben zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen, die charakteristisch für die bewertungsgegenständliche Substanzgruppe sind, unvollständig sind (beispielsweise fehlen die mediane Zeit bis zum Auftreten des beobachteten Ereignisses und die Kaplan-Meier-Kurven). Zudem ist durch die verwendete Operationalisierung nicht hinreichend sicherstellt, dass alle relevanten immunvermittelten UEs erfasst werden.</p>



Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da es sich bei der IMvigor 211 Studie um eine unverblindete klinische Prüfung handelt, ist eine mögliche Interpretation der hohen Nicht-Behandlungs-/Abbruchrate im Chemotherapie-Arm der potenzielle Wunsch der Patienten und Therapeuten, den Patienten möglichst die „moderne“ Immuntherapie zukommen zu lassen; dies zu einem Zeitpunkt an dem mehrere gleichzeitig rekrutierende Immuntherapie-Studien in der Indikation des Urothelkarzinoms zur Verfügung standen.</p> <p>Pierre Fabre ist jedenfalls der Meinung, dass ein relevanter Einfluss der o.a. unbalancierten Abbruchraten auf die Ergebnisse Patienten-relevanter Endpunkte nicht ausgeschlossen werden kann und in der Evaluation des Verzerrungspotentials berücksichtigt werden sollte.</p>	
<p>Methodik zur Therapiedauer</p> <p>Das IQWiG beschreibt in den Kapitel 2.1 und 2.3.2 (Seiten 4, 11 und 13) seines Bewertungsberichts, dass „[...] [in der IMvigor 211 Studie] die Behandlung mit Vinflunin nach einer Progression abgebrochen wurde, [...] [während] eine Fortführung der Atezolizumab-Therapie nach Progression erlaubt [war] solange die Patientin oder der Patient nach prüfärztlicher Einschätzung von der Therapie profitierte.“</p> <p>Entsprechend wurde im Atezolizumab-Arm das Konzept „treatment beyond progression“ verfolgt, vermutlich unter der Annahme, dass unter Checkpoint-Inhibition Pseudoprogessions-Effekte auftreten können. Die Datenlage bezüglich der Häufigkeit einer Pseudoprogession bei soliden Tumorerkrankungen ist derzeit sehr limitiert. Insgesamt scheint es sich jedoch um ein sehr seltenes Ereignis mit Häufigkeiten im niedrigen einstelligen Prozentbereich zu handeln [4-8]. Im Chemotherapie-Arm wurde demgegenüber jedoch das für die Chemotherapie klassische Konzept der Therapie bis zur Progression verfolgt. Aufgrund der unterschiedlichen Vorgehensweisen zwischen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem Atezolizumab- und dem Chemotherapie-Arm in Bezug auf die Therapiedauer, stellt sich aus Sicht von Pierre Fabre die generelle Frage der Vergleichbarkeit bzw. die Frage möglicher Einflüsse dieses methodischen Unterschieds auf Patienten-relevante Endpunkte (insbesondere Berichtung von Nebenwirkungen und Angaben zur Lebensqualität).</p>	
<p>Nutzenbewertung</p> <p>Wie durch das IQWiG in Kapitel 2.1 und 2.5.2 (Seiten 7 und 36) des Bewertungsberichts angegeben, beruht die „Bewertung des Zusatznutzens hauptsächlich auf einer Verringerung von Nebenwirkungen“. Zugleich konstatiert das Institut in den betreffenden Kapiteln, dass „für die relevante Teilpopulation [...] der pU für die Endpunkte zu Nebenwirkungen keine vollständigen Daten vor[legt]“ und „die Daten zu immunvermittelten UE [...] zudem nur eingeschränkt oder gar nicht verwendbar [sind]“. Dennoch kommt das Institut insgesamt auf dieser Basis zur Bewertung „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ (Tabellen 3 und 18, Seiten 8 und 36 des Bewertungsberichts).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Frage der Checkpoint-Inhibitor-vermittelten, unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (UE und SUE)</u> <p>Aus Sicht von Pierre Fabre ist für eine adäquate und ausgewogene Bewertung des Zusatznutzens eine vollumfängliche Analyse aller potenziellen Schadensereignisse erforderlich. Während dies im Hinblick auf Vinflunin detailliert erfolgt ist (insb. Analyse der Ereignisse Fatigue, Übelkeit & Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Neutropenie, febrile Neutropenie, Schleimhautentzündung; siehe Tabelle 16 auf den Seiten 31-34 des Bewertungsberichts) ist die Bewertung Atezolizumab-bezogener (insb. immunvermittelter) UE</p>	<p>Für die Nutzenbewertung des vorliegenden Anwendungsgebiets von Atezolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis der Studie IMvigor211 vor.</p> <p>Insbesondere bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin. Ergänzend zeigen sich geringfügig positive Effekte in Teilaspekten der Morbidität. Dem stehen Nachteile in einzelnen spezifischen UE gegenüber, die jedoch die Vorteile nicht in Gänze aufwiegen. Insbesondere für den Patienten belastende, mit einer Chemotherapie-assoziierte zytotoxische Nebenwirkungen treten seltener auf.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da insbesondere eine Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.</p>

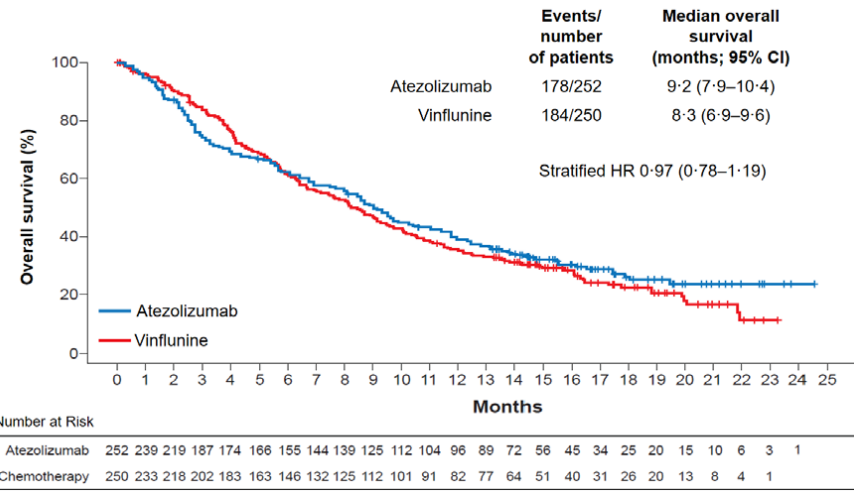
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und SUE – wie auch durch das Institut konstatiert – ob der aktuellen Datenbasis nur eingeschränkt oder gar nicht möglich.</p> <p>Für Atezolizumab sind – wie in der aktuellen Fachinformation angegeben – diverse spezifische Nebenwirkungen bekannt [9]. Zu diesen gehören insbesondere [9]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Sehr häufig</i> ($\geq 1/10$): Fieber - <i>Häufig</i> ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Hypersensitivität, Hypothyreose, Hyperthyreose, Pneumonitis (tödliche Fälle wurden berichtet), Kolitis, infusionsbedingte Reaktionen, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost - <i>Gelegentlich</i> ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$): Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillan-Barré-Syndrom, nichtinfektiöse Meningitis, Pankreatitis, Hepatitis (tödliche Fälle wurden berichtet) - <i>Selten</i> ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$): Hypophysitis, nichtinfektiöse Enzephalitis, myasthenes Syndrom <p>Von den oben geschilderten Atezolizumab-bezogenen Nebenwirkungen wurden im Bewertungsbericht explizit nur die Pneumonitis (sowie Dyspnoe und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) berücksichtigt (siehe Tabelle 16 auf den Seiten 31-34). Analysen zu anderen, insbesondere immunvermittelten UE/SUE existieren nicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Frage nach weiteren potenziellen Schadensereignissen unter Immuntherapie</u> 	<p>Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise als „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mittlerweile wurden für Immuntherapeutika (inkl. anti-PDL1) berichtet, dass deren Einsatz für eine Patienten-Subgruppe mit einer aggressiven und sehr rasch fortschreitenden Progression verbunden sein kann (als „Hyperprogression“ bezeichnet) [10-12]. Das Ereignis wurde auch bei Patienten mit Urothelkarzinom, die eine Immuntherapie erhielten, berichtet [10] und sollte aus Sicht von Pierre Fabre bei der Bewertung potenzieller Schadensereignisse unter Immuntherapie mit analysiert werden.</p> <p>Bei der Frage der Entstehung eines potenziellen Schadens für die Patienten ist aus Sicht von Pierre Fabre darüber hinaus ein Punkt, der sich aus der Analyse der Gesamtüberlebenskurven ergibt, nicht berücksichtigt. Wie in den nachfolgend einkopierten Kaplan-Meier-Graphiken zum primären Endpunkt Gesamtüberleben (Graphik 1 und 2) aus der Vollpublikation der IMvigor 211 Studie [3] ersichtlich, kommt es innerhalb der ersten 5 Monate nach Randomisierung zu einem Crossing der Kurven. Dies gilt sowohl für die ITT-Population, als auch für die Subgruppenanalyse bezüglich Vinflunin. Nach Ansicht von Pierre Fabre ist somit die Atezolizumab-Therapie zumindest für eine Subgruppe von Patienten, die nicht auf eine Immuntherapie ansprechen, mit einem potenziellen Schaden verbunden.</p> <p><i>Graphik 1 – IMvigor 211 – Gesamtüberleben ITT [3]</i></p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																		
<table border="1" data-bbox="672 375 1075 558"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events/ number of patients</th> <th>Median overall survival (months; 95% CI)</th> <th>12 month overall survival rate (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atezolizumab</td> <td>324/467</td> <td>8.6 (7.8-9.6)</td> <td>39.2 % (34.8-43.7)</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>350/464</td> <td>8.0 (7.2-8.6)</td> <td>32.4 % (28.0-36.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stratified HR 0.85, 95% CI 0.73-0.99</p> <p>Number at risk</p> <table border="1" data-bbox="212 734 1075 798"> <tbody> <tr> <td>Atezolizumab</td> <td>467</td><td>443</td><td>405</td><td>348</td><td>327</td><td>309</td><td>280</td><td>259</td><td>245</td><td>218</td><td>201</td><td>192</td><td>177</td><td>166</td><td>138</td><td>113</td><td>90</td><td>76</td><td>59</td><td>47</td><td>34</td><td>20</td><td>13</td><td>5</td><td>1</td><td>..</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>464</td><td>428</td><td>397</td><td>364</td><td>330</td><td>299</td><td>268</td><td>244</td><td>219</td><td>191</td><td>175</td><td>156</td><td>140</td><td>126</td><td>99</td><td>78</td><td>60</td><td>49</td><td>42</td><td>30</td><td>17</td><td>11</td><td>7</td><td>2</td><td>1</td><td>..</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Graphik 2 – IMvigor 211 – Gesamtüberleben Vinflunin-Subpopulation [3]</i></p>		Events/ number of patients	Median overall survival (months; 95% CI)	12 month overall survival rate (95% CI)	Atezolizumab	324/467	8.6 (7.8-9.6)	39.2 % (34.8-43.7)	Chemotherapy	350/464	8.0 (7.2-8.6)	32.4 % (28.0-36.8)	Atezolizumab	467	443	405	348	327	309	280	259	245	218	201	192	177	166	138	113	90	76	59	47	34	20	13	5	1	..	Chemotherapy	464	428	397	364	330	299	268	244	219	191	175	156	140	126	99	78	60	49	42	30	17	11	7	2	1	..	
	Events/ number of patients	Median overall survival (months; 95% CI)	12 month overall survival rate (95% CI)																																																																
Atezolizumab	324/467	8.6 (7.8-9.6)	39.2 % (34.8-43.7)																																																																
Chemotherapy	350/464	8.0 (7.2-8.6)	32.4 % (28.0-36.8)																																																																
Atezolizumab	467	443	405	348	327	309	280	259	245	218	201	192	177	166	138	113	90	76	59	47	34	20	13	5	1	..																																									
Chemotherapy	464	428	397	364	330	299	268	244	219	191	175	156	140	126	99	78	60	49	42	30	17	11	7	2	1	..																																									

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																														
 <table border="1" data-bbox="212 798 1075 877"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th>11</th> <th>12</th> <th>13</th> <th>14</th> <th>15</th> <th>16</th> <th>17</th> <th>18</th> <th>19</th> <th>20</th> <th>21</th> <th>22</th> <th>23</th> <th>24</th> <th>25</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atezolizumab</td> <td>252</td> <td>239</td> <td>219</td> <td>187</td> <td>174</td> <td>166</td> <td>155</td> <td>144</td> <td>139</td> <td>125</td> <td>112</td> <td>104</td> <td>96</td> <td>89</td> <td>72</td> <td>56</td> <td>45</td> <td>34</td> <td>25</td> <td>20</td> <td>15</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>250</td> <td>233</td> <td>218</td> <td>202</td> <td>183</td> <td>163</td> <td>146</td> <td>132</td> <td>125</td> <td>112</td> <td>101</td> <td>91</td> <td>82</td> <td>77</td> <td>64</td> <td>51</td> <td>40</td> <td>31</td> <td>26</td> <td>20</td> <td>13</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <u>Frage der zusammenfassenden Wichtung der potenziellen Schadensereignisse unter Atezolizumab vs. Vinflunin</u> Wie einleitend beschrieben, kommt das Institut zusammenfassend zu der Bewertung „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“. Dabei bleibt jedoch unklar, in welcher Weise die potenziellen Schadensereignisse unter Atezolizumab und Vinflunin gegeneinander gewichtet werden. Zudem bleibt der Sachverhalt der fehlenden Daten zu Atezolizumab-spezifischen (insb. immunvermittelten) UE und SUE hierbei weitgehend unberücksichtigt. Es ist unbestritten, dass unter Vinflunin häufiger Nebenwirkungen wie Übelkeit/Erbrechen, Obstipation, Neutropenie, febrile Neutropenie und Schleimhautentzündungen auftreten. Diese Nebenwirkungen sind jedoch hinlänglich bekannt, sie sind in aller Regel reversibel und es sind adäquate Therapieanpassungen 		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Atezolizumab	252	239	219	187	174	166	155	144	139	125	112	104	96	89	72	56	45	34	25	20	15	10	6	3	1	Chemotherapy	250	233	218	202	183	163	146	132	125	112	101	91	82	77	64	51	40	31	26	20	13	8	4	1	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25																																																					
Atezolizumab	252	239	219	187	174	166	155	144	139	125	112	104	96	89	72	56	45	34	25	20	15	10	6	3	1																																																						
Chemotherapy	250	233	218	202	183	163	146	132	125	112	101	91	82	77	64	51	40	31	26	20	13	8	4	1																																																							

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sowie supportive Maßnahmen etabliert [2,13-20]. Demgegenüber bleiben viele immunvermittelte Nebenwirkungen, die (wie z.B. Hepatitis oder Hypophysitis) schwerwiegende und/ oder irreversible Langzeitfolgen haben können, aufgrund ungenügender oder fehlender Daten unbewertet. Aus Sicht von Pierre Fabre ist die Nutzenbewertung daher unausgewogen und sollte im Hinblick auf den potenziellen Schaden durch die Immuntherapie weiter analysiert werden.</p>	

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Bericht Nr. 575 – Atezolizumab (Urothelkarzinom nach Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Auftrag A17-52, Version 1.0, Stand 22.12.2017.
- [2] Pierre Fabre Pharma GmbH. Fachinformation Javlor®. Juni 2014.
- [3] Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2017; epub ahead of print (doi: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X) and supplements.
- [4] Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1590-8.
- [5] Chiou VL & Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:3541-43.
- [6] Powles T, Eder JP, Fine GD et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515: 558-62.
- [7] Rosenberg JE, Hoffmann-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.
- [8] Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18(2):212-20.
- [9] Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq®. November 2017.
- [10] Champiat S, Derclé L, Ammari S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017;23(8):1920-8.
- [11] Saâda-Bouziid E, Defaucheux C, Karabajakian A, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(7):1605-11.
- [12] Kato S, Goodman A, Walavalkar, et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4242-50.
- [13] Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454-61.
- [14] Retz M, De Geeter P, Goebell PJ, et al. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma - data from a prospective, multicenter experience. *BMC Cancer* 2015;15:455.
- [15] Médioni J, Di Palma M, Guillot A, et al. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC Cancer* 2016;16(1):217.
- [16] Pistamaltzian N, Tzannis K, Pissanidou V, et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anticancer Drugs* 2016;27(1):48-53.

- [17] Holmsten K, Dohn NH, Jensen NV, et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis *Oncology Letters* 2016;12:1293-300.
- [18] Hussain SA, Asari J, Huddart R, et al. VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through free of charge programme for patients in the UK and Ireland. *Int J Oncol* 2017;50(3):768-72
- [19] Rodolfo Passalacqua R, Lazzarelli S, Donini M, et al. Real-life clinical practice results with vinflunine in patients with relapsed platinum-treated metastatic urothelial carcinoma: an Italian multicenter study (MOVIE-GOIRC 01–2014). *BMC Cancer* 2017;17(1):493.
- [20] Castellano D, Puente J, de Velasco G, et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinic

5.8 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2018
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Atezolizumab (Tecentriq®) der Roche Pharma AG veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 574 und IQWiG-Bericht Nr. 575).</p> <p>Die Nutzenbewertung der IQWiG-Berichte Nr. 574 und Nr. 575 bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms, (1) die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden oder (2) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie.</p> <p>Der G-BA hat für (1) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind (Erstlinie), eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Für (2) Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie hat der G-BA für Patienten mit einem Frührezidiv Vinflunin bzw. für Patienten mit einem Spätrezidiv Vinflunin oder eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung für die Fragestellung (1) den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte historische Vergleiche zu Carboplatin + Gemcitabin wurden vom IQWiG als ungeeignet abgelehnt. Kritisiert wurde vom IQWiG insbesondere die unzureichende Größe der Effekte sowie die unzureichende Datenlage bezüglich der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Fragestellung (2) sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Begründet wurde dies mit einer Reihe positiver Effekte bei der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie bei unerwünschten Ereignissen aus einer direktvergleichenden Studie gegenüber Vinflunin. Negative Effekte wurden für einzelne spezifische unerwünschte Ereignisse festgestellt.</p>	
<p>Bestverfügbare Evidenz in besonderer Versorgungssituation ist heranzuziehen</p> <p>Der Hersteller legt im Dossier für die Fragestellung 1 (Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind (Erstlinie) mehrere historische Vergleiche zu Carboplatin + Gemcitabin vor, die insgesamt insb. einen konsistenten und großen positiven Effekt von Atezolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin beim Gesamtüberleben zeigen.</p> <p>Die historischen Vergleiche wurde vom IQWiG abgelehnt, mit der Begründung, dass keine verwertbaren Daten vorliegen würden. Kritisiert wurde insb. die nach Aussagen des IQWiG unzureichende Datenlage bezüglich bestimmter patientenrelevanter Endpunkte sowie die unzureichende Größe der Effekte. Es sei nicht auszuschließen, dass mögliche Vorteile allein durch Verzerrung entstanden sein könnten.</p> <p>Damit ist festzustellen, dass im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung abermals die bestverfügbare Evidenz nicht berücksichtigt wurde. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es jedoch in besonderen Versorgungssituationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen. Nach Angaben der EMA (bzw. des CHMP) ist für das bestehende Anwendungsgebiet von einer besonderen Versorgungssituation mit</p>	<p>Vor dem Hintergrund der bereits oben beschriebenen besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin und Gemcitabin grundsätzlich zu berücksichtigen.</p> <p>Insgesamt ist in der Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen von Atezolizumab aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt. Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, die nicht allein durch systematische Verzerrung zustande gekommen sein könnten. Insbesondere die Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben in der einarmigen Studie IMvigor210 liegen mit 15,9 Monaten im Vergleich zu Ergebnissen unter Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin mit Werten von 7,2 bis 10 Monaten nicht in einer Größenordnung, bei der hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass ein Unterschied nicht allein auf systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Gleiches gilt für die Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Im Rahmen der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten 4 Einzelvergleiche zum Gesamtüberleben, sind nur die Ergebnisse von 2 Auswertungen statistisch signifikant unterschiedlich.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einem ungedeckten medizinischen Bedarf auszugehen.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation vorzunehmen.</p> <p>Der G-BA sollte deshalb seine Bewertung auf der Grundlage der vorliegenden bestverfügbaren Evidenz, d.h. von Unterlagen niedriger Evidenzstufe vornehmen. Die hier vorgelegten Daten des historischen Vergleichs sollten berücksichtigt bzw. herangezogen werden.</p>	<p>Hinsichtlich spezifischer UE wurden in Ermangelung weiterer Angaben aus den Vergleichsstudien nur solche gegenübergestellt, die in mindestens einer der für den Vergleich herangezogenen Studien erhoben wurden. Zwangsläufig ist diese Gegenüberstellung dadurch auf Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen fokussiert, da alle für den Vergleich herangezogenen Studien Chemotherapien untersuchten. Die Angaben zu spezifischen UE sind aus diesem Grund nicht geeignet eine umfassende Übersicht zu den Schadensaspekten von Atezolizumab zu gewährleisten, sodass einzelne signifikante Vorteile bei spezifischen UE insgesamt nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab in der Erstlinientherapie Cisplatin-ungeeigneter Patienten sind.</p>

5.9 Stellungnahme DGHO und DGU

Datum	23. Januar 2018
Stellungnahme zu	Atezolizumab Urothelkarzinom
Stellungnahme von	DGHO und DGU

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom ist das dritte Verfahren zu Immuncheckpoint-Inhibitoren, das erste Verfahren zu einem PD-L1-Inhibitor. Der G-BA hat zwei übergeordnete Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, innerhalb der zweiten Subgruppe zwei weitere Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen, insgesamt aber recht ähnlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th rowspan="2">G-BA ZVT</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet</td> <td>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie</td> <td>Frührezidiv (≤6 Monate)</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>Spätrezidiv</td> <td>Vinflunin</td> </tr> </tbody> </table>		Subpopulationen	G-BA ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie	Frührezidiv (≤6 Monate)	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt	Spätrezidiv	Vinflunin	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.			
Subpopulationen	G-BA ZVT			Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																							
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																								
Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								
Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie	Frührezidiv (≤6 Monate)	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt																								
	Spätrezidiv					Vinflunin																							

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(>6-12 Monate)	oder erneute Cisplatin- basierte Chemotherapie				
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die systemischen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom sind gering, die Überlebenszeit ist kurz. • In der Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind, führt Atezolizumab in einer nicht-randomisierten Phase-II-Studie zu einer medianen Überlebenszeit von 15,9 Monaten. Dies ist länger als in historischen Chemotherapie-Vergleichen. Mangels größerer, randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Atezolizumab in dieser Indikation nicht quantifizierbar. • In der Zweitlinientherapie gilt eine Monochemotherapie als Standard, in Deutschland Vinflunin aufgrund der Zulassungsbestimmungen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Atezolizumab führt gegenüber Vinflunin nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, der progressionsfreien Überlebenszeit und der Ansprechraten. Patienten mit gutem Ansprechen haben eine lange Remissionsdauer. Im Vergleich mit weiteren Therapieoptionen einschl. Taxanen führt Atezolizumab zu einer leichten, statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,85; Median 0,6 Monate). ○ Die Verträglichkeit von Atezolizumab ist deutlich besser als die Verträglichkeit von 						

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vinflunin oder anderer Chemotherapie.</p> <p>In der Gesamtheit der Daten bieten die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine wertvolle, neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens in der Erstlinientherapie, zum Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie und zur Identifikation geeigneter Patientengruppen sind größere und direkt vergleichende Studien erforderlich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1, 2]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).</p> <p>Die häufigste Manifestationsform ist das oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinom. Risiken sind lokale Rezidive und die Entwicklung eines höheren Stadiums. Beim muskelinvasiven Blasenkarzinom ist die Behandlung multimodal mit optimaler, patienten-orientierter Zystektomie und der Option einer frühen Chemotherapie.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumortherapie indiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität,</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieziel und Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel [2, 3], siehe Abbildung 1.</p> <p>Für die Erstlinientherapie gelten neben einem schlechten Allgemeinzustand, gemessen als Karnofsky Performance Status <80, viszerale Metastasen inklusive der Knochenmetastasen als prognostisch ungünstige Faktoren in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit [4].</p> <p>Das mediane Überleben beträgt bei Abwesenheit beider Prognosefaktoren ca. 33 Monate bei Cisplatin-haltiger Chemotherapie [5] und 9-12 Monate bei den Patienten, die nicht fit für diese Therapie sind [6], während diese bei Anwesenheit der Risikofaktoren ca. 10 Monate, respektive 5,5 Monate beträgt. Da Patienten ohne eine Chemotherapie im Mittel 3-6 Monate überlebt haben [7], sollte diesen Patienten eine Cisplatin-haltige Chemotherapie angeboten werden, wenn ihr Allgemeinzustand und die Begleiterkrankungen dies zulassen. MVAC als die ältere Therapie, HD-MVAC und Cisplatin/Gemcitabin sind ungefähr gleich wirksam. Weniger toxisch ist Cisplatin/Gemcitabin, gefolgt von MVAC. Eine höhere Dosisintensität von Cisplatin/Gemcitabin oder eine Dreierkombination z.B. mit Paclitaxel führt zu höheren Remissionsraten, höherer Toxizität, aber nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit [8].</p> <p>Wenn eine Therapie mit Cisplatin nicht möglich ist, kann dieses durch Carboplatin ersetzt werden, was jedoch eine deutliche Effektivitätseinbuße bedeutet [6, 9, 10]. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und einer Kreatininclearance zwischen 40 und 60 ml/min ist es durchaus möglich, Cisplatin in geteilter Dosis z.B. über 5 Tage oder wöchentlich zu geben.</p> <p>Wenn aufgrund des Allgemeinzustandes (ECOG ≥ 2) oder der Komorbiditäten weder eine Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie noch eine Carboplatin-basierte Kombinationstherapie möglich ist, kann eine Monochemotherapie z.B. mit Carboplatin oder Gemcitabin gegeben werden [3].</p> <p>In der Zweitlinientherapie richtet sich die Wahl der Medikamente auch nach dem</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ansprechen auf die Erstlinientherapie. Wenn der Progress nach mehr als einem halben Jahr Remission als Folge einer cisplatinhaltigen Chemotherapie auftritt, ist eine Wiederaufnahme der vorherigen Therapie sinnvoll. In der zweiten Linie der Chemotherapie wurden in der Zulassungsstudie für Vinflunin neben dem Allgemeinzustand (ECOG Performance Score) Lebermetastasen, der Hämoglobinwert und die Zeit, die seit dem Ende der Erstlinientherapie bis zum Progress vergangen ist, identifiziert [11]. Vinflunin ist in Europa für die Zweitlinientherapie des Harnblasenkarzinoms nach einer vorherigen platinhaltigen Therapie zugelassen, da es einen Überlebensvorteil gegenüber supportiver Therapie aufwies (Hazard Ratio 0,78; Median 2,6 Monate). Ohne einen Risikofaktor betrug das mediane Gesamtüberleben 14,2 Monate vs. 1,7 Monaten mit mehr als 2 Risikofaktoren. Taxane werden ebenfalls (in den USA bevorzugt) eingesetzt. In einer aktuellen Studie zu Docetaxel lag die Remissionsrate bei 14%, das mittlere progressionsfreie Überleben bei 2,8 Monate [12].</p> <p>Abbildung 1: Medikamentöse Tumorthherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="336 414 1120 1244" style="text-align: center;"> <p>Stadium IV</p> <pre> graph TD A[Stadium IV] --> B[für Cisplatin geeignet] A --> C[für Cisplatin nicht geeignet] B --> D[Cisplatin + Gemcitabin GC] D -- oder --> E[Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin MVAC] E --> F[Rezidiv¹, Refraktärität, Progress, Unverträglichkeit] F --> G[PD1/PD-L1 Inhibitor²] G --> H[Rezidiv, Refraktärität, Progress, Unverträglichkeit] H --> I[Monochemotherapie³] I -- oder --> J[Chemotherapie wie Erstlinie¹] J -- oder --> K[BSC⁴] C --> L[Carboplatinhaltige Chemotherapie] L -- oder --> M[Monochemotherapie³] M -- oder --> N[PD1/PD-L1 Inhibitor⁵] N -- oder --> O[BSC⁴] </pre> </div> <p>¹ PD1/PD-L1-Inhibitor: zugelassen sind Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab ² Monochemotherapie: Vinflunin, Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
<p>³ nach einer Remissionsdauer >6 Monate</p> <p>⁴ PD1/PD-L1-Inhibitor: zugelassen sind Atezolizumab, Pembrolizumab</p> <p>⁵ BSC – Best Supportive Care</p> <p>Eine neue Option ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Balar 2017a IMvigor 210 [13]</td> <td>Erstlinie, Cisplatin ungeeignet</td> <td>-</td> <td>Atezolizumab</td> <td>119</td> <td>23⁵</td> <td>2,7</td> <td>15,9</td> </tr> <tr> <td>O'Donnell 2017 Keynote- 052 [14]</td> <td>Erstlinie, Cisplatin- ungeeignet</td> <td>-</td> <td>Pembrolizumab</td> <td>370</td> <td>29</td> <td>2,3</td> <td>11,0</td> </tr> <tr> <td>Sharma 2016</td> <td>Zweitlinie</td> <td>-</td> <td>Nivolumab</td> <td>78</td> <td>26,7⁵</td> <td>2,8</td> <td>10,2</td> </tr> </tbody> </table>		Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	Balar 2017a IMvigor 210 [13]	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet	-	Atezolizumab	119	23 ⁵	2,7	15,9	O'Donnell 2017 Keynote- 052 [14]	Erstlinie, Cisplatin- ungeeignet	-	Pembrolizumab	370	29	2,3	11,0	Sharma 2016	Zweitlinie	-	Nivolumab	78	26,7 ⁵	2,8	10,2						
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴																																
Balar 2017a IMvigor 210 [13]	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet	-	Atezolizumab	119	23 ⁵	2,7	15,9																																
O'Donnell 2017 Keynote- 052 [14]	Erstlinie, Cisplatin- ungeeignet	-	Pembrolizumab	370	29	2,3	11,0																																
Sharma 2016	Zweitlinie	-	Nivolumab	78	26,7 ⁵	2,8	10,2																																

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Checkmate 032 [15]									
Sharma 2017, Checkmate 275 [16]	Zweitlinie	-	Nivolumab	270	20,0	2,0	8,6		
Bellmunt 2017, Keynote 045 [17]	Zweitlinie	Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin	Pembrolizumab	542	11,4 vs 21,1 p = 0,001	3,3 vs 2,1 0,98 ⁶ n. s. ⁷	7,4 vs 10,3 0,73 p = 0,002		
Powels 2017 [18] IMvigor211	Zweitlinie	Vinflunin	Atezolizumab	504	16,2 vs 12,5	4,1 vs 2,1 n. s.	8,3 vs 9,2 n. s.		
Powels 2017 [18] IMvigor211	Zweitlinie	Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin	Atezolizumab	931	13,4 vs 13,4	4,0 vs 2,1 0,98 ⁶ n. s. ⁷	8,0 vs 8,6 0,85 p = 0,0378		
Apolo 2017 [19]	Zweitlinie		Avelumab	44	18,2	2,7	13,7		
Powles, 2017 [20]	Zweitlinie		Durvalumab	191	17,8	1,5	18,2		

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁷ n.s. – nicht

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
<p>signifikant;</p> <p>Die Liste der von EMA oder FDA zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Arzneimittel für das fortgeschrittene oder metastasierte Urothelkarzinom ist in Tabelle 3 zusammengestellt.</p> <p>Tabelle 3: Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie des Urothelkarzinoms</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Substanzklasse</th> <th rowspan="3">Arzneimittel</th> <th colspan="3">Zulassung</th> </tr> <tr> <th colspan="2">EMA</th> <th rowspan="2">FDA</th> </tr> <tr> <th>Zweitlinie</th> <th>Erstlinie, für Platin nicht geeignet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PD-1 Inhibitor</td> <td>Nivolumab</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">PD-L1 Inhibitor</td> <td>Atezolizumab</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Avelumab</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Durvalumab</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper. Atezolizumab blockiert die Apoptose aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion.</p>					Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung			EMA		FDA	Zweitlinie	Erstlinie, für Platin nicht geeignet	PD-1 Inhibitor	Nivolumab	X		X	Pembrolizumab	X	X	X	PD-L1 Inhibitor	Atezolizumab	X	X	X	Avelumab			X	Durvalumab			X
Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung																																		
		EMA		FDA																																
		Zweitlinie	Erstlinie, für Platin nicht geeignet																																	
PD-1 Inhibitor	Nivolumab	X		X																																
	Pembrolizumab	X	X	X																																
PD-L1 Inhibitor	Atezolizumab	X	X	X																																
	Avelumab			X																																
	Durvalumab			X																																

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten wurde vom G-BA eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In Deutschland wird gemäß Leitlinienempfehlung in der Regel die Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin verabreicht. Alternativ kommen eine Monochemotherapie (z.B. Gemcitabin) oder Best Supportive Care in Betracht.</p> <p>Für vortherapierte Patienten wurde vom G-BA das Vinca-Alkaloid Vinflunin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, für Patienten mit einem Rezidiv >6-12 Monate als Alternative auch eine platinbasierte Chemotherapie. In der Zweitlinientherapie werden auch Taxane eingesetzt, sind in Deutschland aber nicht in dieser Indikation zugelassen.</p> <p>Nachfolgend werden die Daten für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ungeeignete Patienten jeweils unter „I.“, die für platinbasiert vorbehandelte Patienten jeweils unter „II.“ subsummiert.	
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung sind</p> <ul style="list-style-type: none"> I. die nicht-randomisierte, offene Phase II-Studie IMvigor210 (Erstlinie); an der Studie waren 3 deutsche Zentren beteiligt. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate. II. die randomisierte, offene Phase III-Studie IMvigor211. 14 deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Aufgrund der fehlenden Zulassung von Taxanen in Deutschland wird die Studie in zwei Analysen ausgewertet: <ul style="list-style-type: none"> a. Atezolizumab versus Vinflunin mit 502 Patienten b. Atezolizumab versus Chemotherapie mit allen 931 Patienten <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Primärer Endpunkt beider Studien war die Ansprechrate.	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom.</p> <ul style="list-style-type: none"> I. Die mediane Überlebenszeit unter Atezolizumab lag bei 15,9 Monaten, deutlich länger als in historischen Vergleich mit Carboplatin / Gemcitabin. II. Im randomisierten Vergleich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und Vinflunin, allerdings ein kleiner und statistisch signifikanter Unterschied zwischen Atezolizumab und der Gesamt-Chemotherapie-Gruppe (Hazard Ratio 0,85; Median 0,6 Monate). In den Kaplan-Meier-Plots liegen die Überlebenskurven für Atezolizumab ab dem 6. Monat konstant oberhalb der Chemotherapie und divergieren stärker nach etwa 20 Monaten. Switching (Crossover) zwischen den beiden Armen war nicht erlaubt. Die 	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Postprogressionstherapie ist nicht dokumentiert, auch nicht der mögliche Einsatz von anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren.	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>I. Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von IMvigor210. Die Remissionsrate lag bei 23%, die Rate kompletter Remissionen bei 9%. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 2,7 Monate.</p> <p>II. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde durch Atezolizumab gegenüber Vinflunin oder anderer Chemotherapie nicht verlängert.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie IMvigor211 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Bei den krankheitsbezogenen Parametern ergaben sich Hinweise auf Unterschiede zugunsten Atezolizumab gegenüber Chemotherapie</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei Fatigue und Schlaflosigkeit.	
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Zur Auswertung der Nebenwirkungen stützen wir uns auf die Studie IMvigor211. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 57,1% der Patienten im Atezolizumab-Arm und 67,8% der Patienten im Vinflunin-Arm auf. In der Gesamtstudie brachen 3% der Patienten im Atezolizumab- gegenüber 14% der Patienten im Chemotherapie-Arm ab, im Vergleich von Atezolizumab gegenüber Vinflunin waren es 8,9% vs 15,7%. Häufigste Nebenwirkungen unter Atezolizumab war Fatigue.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Die beiden Berichte des IQWiG sind ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegten Subgruppen und zweckmäßigen Vergleichstherapien. Der Bericht zur Zweitlinientherapie identifiziert vor allem die Reduktion schwerer Nebenwirkungen gegenüber Vinflunin als Zusatznutzen von Atezolizumab.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>I. Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms ist eine Platin-basierte Chemotherapie. Bei Patienten, die für eine solche Chemotherapie nicht geeignet sind, wird eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes empfohlen. Die Daten zu Atezolizumab zeigen in der nicht-randomisierten Phase-II-Studie IMVigor210 eine längere Überlebenszeit als erwartet. Die Verträglichkeit der Immuntherapie war gut. Mangels randomisierter Studien kann der Zusatznutzen von Atezolizumab nicht quantifiziert werden.</p> <p>II. Standard in der Zweitlinie war bisher eine Monochemotherapie. Aufgrund der Zulassungsbedingungen wird in Deutschland Vinflunin, in anderen Staaten häufig auch ein Taxan eingesetzt. Aus medizinischer Fachexperten-Sicht ist die Betrachtung der gesamten Chemotherapiegruppe relevant. Atezolizumab führt gegenüber Vinflunin nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit, der progressionsfreien Überlebenszeit und</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Ansprechrate.</p> <p>B. Im indirekten Vergleich mit Nivolumab und Pembrolizumab ist die mediane Überlebenszeit etwa gleich.</p> <p>C. Wesentlicher Vorteil von Atezolizumab, wie der gesamten Substanzgruppe der Immuncheckpoint-Inhibitoren, gegenüber Chemotherapie ist die bessere Verträglichkeit. Die Rate von immunvermittelten Nebenwirkungen scheint unter dem PD-L1-Inhibitor niedriger als unter den PD-1-Inhibitoren zu liegen.</p> <p>In der Gesamtheit der Daten bieten die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine wertvolle, neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens in der Erstlinientherapie, zum Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie und zur Identifikation geeigneter Patientengruppen sind größere und direkt vergleichende Studien erforderlich.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>
3. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-038OL.html>
4. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M et al.: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 17: 3173-3181, 1999. [DOI:10.1200/JCO.1999.17.10.3173](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3173)
5. Bellmunt J et al.: Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer 95:751-757, 2002. [DOI:10.1002/cncr.10762](https://doi.org/10.1002/cncr.10762)
6. De Santis M et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 30:191-199, 2012. [DOI:10.1200/JCO.2011.37.3571](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571)
7. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG: Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol 61:1039-1047, 2012. [DOI:10.1016/j.eururo.2012.02.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.028)
8. Bellmunt J, von der Maase H, Mead H et al.: Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol 30:1107-1113, 2012. [DOI:10.1200/JCO.2011.38.6979](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6979)
9. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ et al.: Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 Suppl 3:iii40-48, 2014. [DOI:10.1093/annonc/mdu223](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu223)
10. Witjes AJ, Lebrecht T, Comperat EM et al.: Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Euro Urol 71:462-475, 2017. [DOI:10.1016/j.eururo.2016.06.020](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.020)
11. Bellmunt, 2009 Bellmunt, J., et al., Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 27:4454-4461, 2009. [DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534)
12. Petrylak DP et al.: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2017-Congress/News-Articles/Ramucirumab-Improves-PFS-in-Patients-with-Platinum-Refractory-Advanced-Urothelial-Carcinoma>
13. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al., Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a

- single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 389:67-76, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2)
14. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV et al., Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol (Suppl)* 35:4502, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4502](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4502)
 15. Sharma P, Callahan MK, Bono P et al.: Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 17:1590-1598, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30496-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30496-X)
 16. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke et al.: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18:312-322, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7)
 17. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 376:1015-1026, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1613683](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683)
 18. Powles T, Duran I, van der Heijden MS et al.: Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* Dec 17, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X)
 19. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A et al.: Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol* 35:2117-2124, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.71.6795](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6795)
 20. Powles T, O'Donnell PH, Massard C et al.: Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol* 3:e172411, 2017. DOI: [10.1001/jamaoncol.2017.2411](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2411)

2.3 Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: **Atezolizumab (Urothelkarzinom)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Februar 2018

von 12.49 Uhr bis 13.21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Ebner
Frau Dr. Kupas

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Darowski
Frau Dr. Senin

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Dr. Sahakyan
Herr Weissflog

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Buhck
Herr Dr. Chlistalla
Herr Hildebrandt
Herr Dr. Knoerzer

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Miller

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Melchior
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.49 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen in fast gleicher Besetzung wie eben. Trotzdem der ganze Klumpatsch für das Protokoll noch einmal: Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Anhörung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Atezolizumab, dieses Mal nicht in der Behandlung von NSCLC wie eben, sondern zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. Basis unseres heutigen Anhörungstermins ist die Ihnen bekannte Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember 2017.

Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen Roche Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Urologie sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Stellung genommen, dann MSD Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, Medac, Lilly und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen: Herr Dr. Chlistalla für Roche ist immer noch da – ich habe Sie schon gesehen –; dann ist Herr Dr. Buhck für Roche Pharma eingetroffen, ferner ist jetzt Herr Hildebrandt da – jawohl –, und Herr Dr. Knoerzer ist weiterhin da. Eine weitere Studie kann ja nur die Aussagewahrscheinlichkeit erhöhen, wenn sie gleichgerichtete Tendenzen hat. Insofern sehen wir es positiv. Das ist aber keine vorweggenommene Würdigung.

Ich begrüße des Weiteren Herrn Ebner von Bristol – ja –, dann Frau Dr. Kupas von Bristol – sie ist auch noch wohlgelaunt da –, ebenso Herrn Dr. Wörmann, der ebenfalls noch wohlgelaunt da ist. Ich begrüße weiter Herrn Professor Miller, neu und unverbraucht – jawohl, herzlich willkommen –, dann Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von Medac – ja –, weiter Herrn Weissflog von MSD Sharp & Dohme und Frau Dr. Sahakyan von MSD – ja – und schließlich Frau Melchior und Herrn Dr. Werner vom vfa. Alle sind anwesend. Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe dem pU wieder die Möglichkeit, einleitend einige Bewertungen aus seiner Sicht abzugeben. Hier haben wir wieder die Fragestellung, die wir eben diskutierten: Welchen Stellenwert sehen wir in diesem Anwendungsgebiet in der Erstlinientherapie auch im Hinblick auf die abweichenden Voten innerhalb der EMA zum Nutzen-Risiko-Verhältnis? Ferner ist eine wichtige Frage: Ist in der Zweitlinientherapie die gesamte Studienpopulation oder nur die zulassungskonform behandelte Teilpopulation zu betrachten? Wie ist die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz gegebenenfalls auch im Vergleich zu kürzlich durchgeführten Bewertungen im Anwendungsgebiet einzuschätzen? Da werden wir uns sicherlich über die eine oder andere methodische Fragestellung unterhalten müssen. – Herr Chlistalla, Sie haben erneut das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich bedanke mich erneut für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte sprechen zu dürfen. Ich möchte wiederum die Kollegen kurz vorstellen: Ganz zu meiner Linken sitzt Herr Hildebrandt; er vertritt die Abteilung Market Access. Direkt zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Buhck; er vertritt die medizinische Abteilung. Herr Dr. Knoerzer ist wohlbekannt; er ist der Vertreter der Statistik und Epidemiologie. Ich bin nach wie vor der Medizinische Leiter der Hämatonkologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist erstaunlich, dass sich während der Mittagspause nichts verändert hat.

(Heiterkeit)

Pharmaunternehmen sind ja doch relativ schnelllebig. Wir nehmen das mit Befriedigung zur Kenntnis. – Herzlichen Glückwunsch!

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Uns beruhigt die Stabilität auch. – Ich möchte ganz kurz das Zitat von Herrn Dr. Kaiser aus dem EPAR von heute Vormittag noch einmal aufgreifen. Das hat uns ein bisschen verwirrt. Es ist aus der Sektion 2.4.4., Klinische Pharmakologie, Discussion on clinical pharmacology, entnommen worden und bezieht sich sehr wohl nur auf die Phase-I-/Phase-II-Studien. Später folgt die Tabelle 12, aus der klar hervorgeht, dass OAK und die kommerzielle Ware ein und dasselbe ist, sodass unsere Argumentation, weswegen wir POPLAR initial nicht eingebracht haben, sehr wohl stimmig ist. Basierend auf der Diskussion von heute Vormittag werden wir aber POPLAR komplett einbringen. Ich wollte das nur richtigstellen.

Jetzt geht es weiter zum Urothelkarzinom. Basierend auf den Studien IMvigor-210- und 211, wurde Atezolizumab von der EMA im September 2017 in der Erstlinientherapie bei Cisplatin-Unverträglichkeit sowie in der Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms zugelassen. Hierbei handelt es sich um eine Indikation mit ausgeprägt hohem therapeutischem Bedarf, da sich der Therapiestandard seit Jahrzehnten nicht über Chemotherapien hinaus entwickelt hatte. Diese gehen mit erheblichen belastenden Nebenwirkungen einher.

In der Erstlinientherapie liegt zur Beurteilung die nicht randomisierte Kohorte der IMvigor-210-Studie vor. Der im Dossier vorgelegte historische Vergleich zeigt, dass Atezolizumab im Gesamtüberleben mit 15,9 Monaten einen neuen, bisher unter keiner Therapie erreichten Meilenstein setzt. Zum Beispiel gegenüber der diesbezüglich wichtigsten Untersuchung, der EORTC-Studie von De Santis et. al., entspricht dies einer Reduktion des Sterberisikos um 42 Prozent. Diese Studie hat den für diese Patienten relevanten Behandlungsstandard von Carboplatin/Gemcitabin in der Kombination maßgeblich etabliert.

Um die Belastbarkeit der Gesamtüberlebensergebnisse des historischen Vergleichs zu überprüfen, hat Roche mit adäquaten Methoden die Real-World-Evidenz über die Veteranendatenbank mit den Resultaten der IMvigor-210-Studie verglichen. Die eingangs angeführten Ergebnisse konnten erhärtet werden. Dieser Überlebensvorteil geht mit einem langfristigen Ansprechen und erheblichen Verträglichkeitsvorteilen, wie im Dossier dargestellt, einher, die sich in dramatischen Effekten zeigen. Die randomisierte Erstlinienstudie IMvigor 130, die Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet mit oder ohne Chemotherapie zur Chemotherapie vergleicht, läuft, und aktuell sind Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Jahr 2020 zu erwarten. In dieser Indikation sehen wir einen Zusatznutzen, basierend auf den deutlichen Vorteilen beim Gesamtüberleben und der Verträglichkeit.

In der Zweitlinientherapie liegt mit der Studie IMvigor 211 bereits eine randomisierte Phase-III-Studie zur Beurteilung vor. Die Roche Pharma AG teilt die Beurteilung des IQWiG eines beträchtlichen Zusatznutzens in der zugelassenen Indikation. Wir sehen hier allerdings bezüglich der Ergebnissicherheit einen Hinweis und keinen Anhaltspunkt.

Das Gesamtüberleben der mit Atezolizumab behandelten Patienten zeigt sich mindestens gleichwertig zu Vinflunin, wobei sich unter längerer Beobachtung die Überlebenskurven zunehmend weiter zugunsten Atezolizumabs trennen. Die Ansprechdauer auf die Behandlung ist unter Atezolizumab deutlich länger als unter Vinflunin. Insbesondere diejenigen Patienten, deren Erkrankung ein objektives Ansprechen zeigt, überleben unter Atezolizumab-Therapie deutlich länger als unter Vinflunin. Wir beobachten hier eine Reduktion des Sterberisikos um 75 Prozent.

Klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile bei Symptomen, zum Beispiel Übelkeit oder Erbrechen sowie Obstipation, sind im Dossier dargestellt, ebenso die Vorteile des erheblich verbesserten Verträglichkeitsprofils in fast allen relevanten Kategorien: unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 , schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie die Therapieabbrüche nach unerwünschten Ereignissen.

Basierend auf den beschriebenen Vorteilen in drei von vier Endpunktkategorien, sehen wir in der Zweitlinientherapie den Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Patienten mit Urothelkarzinom ist es wichtig, dass sie mit einem sehr wirksamen und wesentlich weniger belastenden Medikament behandelt werden können. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Frau Teupen, fangen Sie einmal an.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Da zeigen sich für die Skalen des QLQ-C30 wenige Unterschiede signifikanter Art; da gibt es aber auch eine Effektmodifikation. Können Sie aus Ihrer Perspektive sagen, ob das einen Einfluss hat und wie sich der PD-L1-Status auf die Ergebnisse auswirkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Buhck.

Herr Dr. Buhck (Roche): Wir sehen, wie Herr Chlistalla eben einleitend bemerkte, erhebliche Vorteile bei der Verträglichkeit, die sich nicht in signifikante Vorteile bei der Lebensqualität übersetzen. Wir sehen aber sehr wohl in der Lebensqualität auch positive Signale zusätzlich zur Morbidität, in der wir beträchtliche Vorteile zeigen können.

Die Subgruppenbildung, die zu einer differenzierten Bewertung der Lebensqualität und auch der Morbidität geführt hat, ist aus unserer Sicht nicht medizinisch begründbar. Wir würden sie als zufällig einstufen. Wir sehen also hinsichtlich des Geschlechts keinen separaten Nutzen in der Lebensqualität für die Männer und auch keinen separaten Nutzen in der Morbidität für die PD-L1-Expriemierer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage zur Erstlinie. Da hatten Sie jetzt die Daten nachgereicht zum Vergleich mit den von Ihnen so bezeichneten Real-World-Daten aus der Veterans-Affairs-Studie. Im Dossier hatten Sie auf Vergleichsseite fünf Studien herangezogen. Wieso haben Sie jetzt diese separat ausgewertet und nicht eine Gesamtbetrachtung der Vergleichsseite gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Für die Verträglichkeitsendpunkte haben wir es gesamthaft gemacht. Für die Efficacy war es nicht möglich, weil wir sonst die Roche-Studie im Grunde verfünffacht hätten. Dafür gibt es quasi keine wirklichen Tests, sodass man sie Studie für Studie vergleichen kann. – Ich weiß jetzt nicht, ob das Ihre Frage adressiert. Für OS konnten wir das nicht tun; bei Verträglichkeit konnten wir es tun und haben es da gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Das hatte dann, wenn ich es richtig verstehe, rein statistische Gründe, warum Sie es nicht gemacht haben? Man hätte ja auch theoretisch die IMvigor 210 auf der einen Seite und diese jetzt sechs Studien auf der anderen Seite zusammenfassend betrachten und dann eine Gesamtaussage machen können. Oder wäre das nicht möglich gewesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Wir hätten die Raten poolen und dann gegen die IMvigor stellen können. Das haben wir für die Raten ja gemacht; nur geht es für die Hazard-Raten eben nicht. Wir hatten nicht die Plots, um es zu digitalisieren. – Vielleicht hilft das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, reicht das? – Fragen? – Dann Frau Robert, bitte.

Frau Robert: Ich würde gerne an die Frage von Frau Teupen anschließen, was den PD-L1-Status im Allgemeinen im Anwendungsgebiet bei einem Urothelkarzinom betrifft. Im Vergleich zu Lungenkarzinomen scheint es sich hier bei der Wirksamkeit nicht ganz so zu zeigen. Ich möchte gerne wissen, ob das wissenschaftlich schon näher belegt ist und ob es beim Urothelkarzinom schon anerkannte Cut-Off-Werte gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann, dann Herr Buhck.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich stelle erst einmal den Standard infrage; wir haben es heute Vormittag diskutiert: Wir halten auch die Cut-Offs beim Lungenkarzinom für schwierig. Wir empfinden auch die 5-Prozent-Grenze als schwierig; sogar die 50-Prozent-Grenze kann man infrage stellen.

Wir haben heute Morgen diskutiert, dass der Marker mehrere Probleme hat. Das eine ist: Es ist ein immunhistochemischer Marker. Immunhistochemie heißt, dass es irgendwann eine bildgebende Definition für Positivität gibt. Konkret: Wenn Sie 50.000 Moleküle haben, wird es unter dem Mikroskop noch nicht sichtbar sein; wenn Sie 150.000 Moleküle haben, wird es sichtbar sein. Aber das heißt nicht, dass er negativ ist, wenn er nur 50.000 Moleküle hat, aber eben die Färbung nicht intensiv genug ist, sodass der Pathologe es als solches identifizieren kann.

Das heißt, wir haben ganz grundsätzlich Probleme mit der so scharfen Quantifizierung. Heute Morgen habe ich das als Pseudoschärfe bezeichnet. Diese Einschätzung ändert sich vom Lungenkarzinom zum Blasenkarzinom leider nicht. Wir wären dankbar, wenn wir es hätten. Aber deswegen haben wir solche Probleme, jetzt darauf basierend auch noch eine

Subgruppenidentifikation zu machen, zumal der Marker dazu ohnehin etwas unscharf ist. Wenn obendrein auch noch eine Effektmodifikation aufgrund einer so wackligen Basis festgestellt wird, für die wir zudem keine Rationale haben, um zu erklären, warum der Patient mit PD-L1-Expression eine bessere Lebensqualität haben sollte als der andere, dann wird es für uns von der Evidenz her ziemlich dünn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Robert?

Frau Robert: Es ging mir jetzt gar nicht unbedingt um die Effektmodifikation, die sich bei der Lebensqualität zeigt, sondern eher generell darum, ob man sagen kann, dass sich das Urothelkarzinom einfach anders verhält als das Lungenkarzinom, und ob der PD-L1-Status in diesem Anwendungsgebiet grundsätzlich vielleicht weniger relevant sein könnte als in anderen Anwendungsgebieten oder ob das ähnlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein. Die Grunddiskussion, die wir haben, ist beim Blasenkarzinom vielleicht noch unschärfer als beim Lungenkarzinom. Aber die Problematik ist gerade in der Zweitlinientherapie: Wir wissen, dass eine ganze Reihe von Faktoren, zum Beispiel Strahlentherapie und Chemotherapie, die Expression des Markers beeinflussen können. Dazu kommt beim metastasierten Tumor folgende Frage: Was biopsieren Sie? Sie können nicht locker einmal eine Lungenbiopsie machen. Das wäre vielleicht aber wichtig, wenn wir sie gerade treffen wollen. Das heißt, wir haben eine Heterogenität der Expression innerhalb von Tumoren und intraindividuell in unterschiedlichen Metastasen. Wenn wir also jetzt, was häufig passiert, an dem Primärtumor die PD-L1-Expression bestimmen und dann sagen, das ist so gesetzt, dann sind wir nicht völlig sicher, dass die Metastasen alle gleich aussehen würden. Wenn wir fünf dieser Metastasen biopsierten, dann hätten wir unterschiedliche Ergebnisse. Das macht es derart schwierig, diesen Marker überhaupt als Biomarker so als gesetzt zu etablieren. Das macht unsere Problematik aus.

Ich hatte heute Morgen gesagt: Ich glaube nicht, dass wir in zwei Jahren noch allein über PD-L1 als Marker diskutieren werden. Wir brauchen zusätzlich viel schärfere Instrumente, um zu definieren, ob wir wirklich einen guten Biomarker haben oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn ich das richtig im Kopf habe, hatten Sie das heute Morgen ja fast schon mit einer angedeuteten Wette verbunden, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin nicht sicher, ob es klug ist, mit Ihnen zu wetten, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Doch.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das gewinnen Sie. – Okay. Jetzt haben wir Herrn Dr. Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich wollte die gleiche Frage stellen wie Frau Robert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Robert, bitte.

Frau Robert: Ich möchte zu einem anderen Thema wechseln, und zwar auf die Therapie in der Erstlinie. Dort wurde für die Patienten nur mit der Therapie Carboplatin/Gemcitabin verglichen. Ich möchte an dieser Stelle gerne wissen, ob wirklich für alle Patienten die Therapie Carboplatin/Gemcitabin die adäquate Therapie ist – auch vor dem Hintergrund, dass es doch vielleicht Patienten gibt, die nur für eine Monotherapie oder noch nicht einmal für eine Monotherapie infrage kommen, sondern nur für BSC – und inwieweit Sie da sagen können, wie groß dieser Anteil wäre, und möglicherweise auch, welche Faktoren für die Entscheidung eine Rolle spielen, wann welche Therapie infrage kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Aus der zitierten EORTC-Studie, die der wesentliche Komparator ist, wissen wir, dass die Patienten, die einen schlechten Performance-Index haben, am wenigsten von dieser Therapie profitieren und nur noch ein medianes Überleben von 5,5 Monaten entsteht.

Sie haben gefragt, was die Entscheidungskriterien dafür sind, diese Therapie einzusetzen. Der Performance-Status ist sicherlich ein Entscheidungskriterium, aufgrund dessen man sich schwertut, eine solche Therapie anzubieten, weil wir denken, dass umgekehrt der Benefit dafür sehr klein ist. Ansonsten sind diese Entscheidungskriterien, abgesehen von dem, was ich gerade gesagt habe, natürlich immer weich. Das heißt, es gibt kein absolutes Ausschlusskriterium, es gibt kein absolutes Einschlusskriterium.

Die Monotherapie, die Sie angesprochen haben, ist nach den geringen Daten, die wir haben, noch weniger effektiv und ist damit in einer solchen Situation, in der man schon nachdenkt, dem die Kombination aus Gem und Carbo zu geben, eine noch schlechtere Alternative. Das ist in der klinischen Praxis meines Erachtens kein realistischer Weg. Entweder muss man sich aufgrund der Zahlen, die wir gerade diskutiert haben, zu einer solchen Kombinationstherapie entschließen oder dann Best Supportive Care wählen. Im Einzelfall basiert die Entscheidung nicht immer auf ganz harten Fakten, sondern auf einer gemeinsamen individuellen Einschätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann man das dann auch wieder mit dem gleichsetzen, was heute Morgen gesagt worden ist? Da haben wir ja auch bei der Erstlinie gesagt, wenn man die Patienten jenseits zumindest von Performance-Status 2 hat, dann ist wegen des Allgemeinzustandes darüber überhaupt nicht mehr zu diskutieren. – Herr Wörmann, ich spreche Sie an, weil Sie heute Morgen ja dabei waren.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, das kann man so sagen. Aber meines Erachtens bleibt auch das, was wir wohl bei der Pembrolizumab-Anhörung gesagt haben: Grundsätzlich ist die Gruppe derjenigen Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, in der Erstlinientherapie nicht klein, gerade beim Urothelkarzinom. Wir haben Patienten, die eine ganze Reihe von Komorbiditäten haben; wir haben eine ganze Reihe von Patienten, die eben nicht für eine Carboplatin/Gemcitabin-Therapie infrage kommen. Anders gesagt: Wir glauben, dass man da auch randomisieren könnte, dass es genug Patienten geben würde. Deswegen ist alles das, was wir hier diskutieren, ein bisschen dünn.

Man muss jetzt als Vergleich die historischen Vergleiche und die verschiedensten Register nehmen, aber ich glaube, dass es von der Zahlenbasis her genug Patienten gäbe, die man

randomisieren könnte. Es ist nicht ganz einfach mit einer Vergleichstherapie, weil das Patientenkollektiv heterogen ist; aber für machbar halten wir das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Robert noch einmal und dann Frau Schwalm. Oder hatten Sie sich nicht gemeldet?

Frau Robert: Ich habe noch einmal eine Rückfrage. Wenn jetzt tatsächlich viele Patienten nicht für Carboplatin/Gemcitabin infrage kommen, können Sie dann ungefähr sagen, wie groß der Anteil ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Miller: Hellseherei?

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Das geht in die Richtung. Da kann ich jetzt jede Schätzung von 30 bis 50 Prozent abgeben; das ist völlig willkürlich. Es gibt dazu nach meiner Einschätzung keinerlei Fakten oder Daten. – Oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwalm, bitte.

Frau Dr. Schwalm: Ich möchte mich da anschließen. Ich habe eine Frage zu der Patientengruppe, die nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet sind, also die erste Gruppe hier in der Erstlinie. Welchen Einfluss hat da die Nierenfunktion?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das beantwortet Herr Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Der Einfluss ist bei den Einschlusskriterien definiert. Wir messen die glomeruläre Filtrationsrate, haben Grenzwerte von 60 oder 40, je nachdem, was man da nimmt. Das ist dabei ein wesentlicher Punkt. Das heißt, es ist sicherlich, wenn man jetzt Häufigkeiten anguckt, durchaus neben dem gerade angesprochenen Performance-Index eines der häufigsten Unterscheidungskriterien. In der EORTC-Studie zeigt sich eben auch: Wenn beide Punkte zusammenkommen, dann ist es prognostisch besonders schlecht für den Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke.

Frau Dr. Schwalm: Vielen Dank. – Zum Hintergrund: Mir geht es darum, dass hier, um die Patientenzahlen zu berechnen, einfach nur versucht wurde, diese Gruppe anhand der Nierenfunktion abzugrenzen. Meine Frage geht noch einmal dahin: Herr Wörmann, Sie hatten gesagt, dass dies nicht unbedingt wenige Patienten sind. Mir geht es ein bisschen um die Größenverhältnisse. Ist diejenige Gruppe, die nicht für Cisplatin geeignet ist, kleiner oder größer als die Gruppe, die eine platinbasierte Chemotherapie bekommt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir bedanken uns für den erneuten Versuch, uns aufs Glatteis zu führen. Das ist zwar wettermäßig angemessen, hilft aber nicht.

(Heiterkeit)

Das Problem ist von unserer Seite aus, die wir hier sitzen: Die Patienten, die wir sehen, sind schon eine Selektion der Patienten. Die Patienten, die in Zentren oder überhaupt zu einer Therapie vorgestellt werden, sind diejenigen, bei denen der Hausarzt oder der behandelnde Arzt vor Ort gesagt hat, ich schlage dich überhaupt vor oder bitte dich, nach Berlin zu fahren oder wer weiß wohin. Wir haben kein flächendeckendes Register, das diese Patienten erfasst. Deswegen würden wir das Glatteis gerne vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er merkt, dass Montag ist; das ist schon gut. Bis Mittwoch läuft er richtig voll zur Form auf. – Fragen? – Bitte schön, Herr Kuhn und dann Frau Robert.

Herr Kuhn: Ich habe noch eine Frage zu den Datenschnitten. Wir haben gerade beim Nichtkleinzeller diskutiert, dass nur der erste Datenschnitt präspezifiziert war. Nun haben Sie in Ihrem Anfangsstatement darauf hingewiesen, dass sich in den hinteren Datenschnitten die OS-Kurven weiter trennen würden. Daher gehe ich davon aus, dass hierbei der hintere Datenschnitt präspezifiziert war. Anderenfalls käme mir das in der Argumentation etwas inkonsistent vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Da haben Sie recht: Das wäre auch inkonsistent. Was Sie da sehen, ist die Kurve, die sich vor dem Datenschnitt differenziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Robert, Herr Vervölgyi.

Frau Robert: Ich würde gerne etwas in Bezug auf den Stellenwert der sämtlichen neuen Therapien fragen. Wir haben jetzt drei Therapien, Nivolumab, Atezolizumab und Pembrolizumab. Können Sie sagen, welche Therapie an der Stelle zu bevorzugen ist, auch vor dem Hintergrund, dass Atezolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab zum Beispiel in der Second Line keinen OS-Vorteil hat, keinen PFS-Vorteil, sogar eher zwei Monate weniger PFS, und auch keinen Vorteil beim Ansprechen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz herzlichen Dank für diese Frage. – Wir haben uns lange mit den Daten auseinandergesetzt und haben uns genauso gefragt, was für unsere Leitlinienempfehlung der Standard sein müsste. Wenn man sich die reinen Daten per se anguckte, müsste man sagen: Wir müssten Pembrolizumab empfehlen und Atezolizumab an die zweite Stelle setzen, weil beide deutlich weniger Nebenwirkungen als Chemotherapie hervorrufen – das ist ziemlich dramatisch, wenn das so ist –, aber für das erste Präparat der Overall-Survival-Vorteil da ist.

Das Problem für uns ist: Wenn man sich rein die Patienten anguckt, spürt man das nicht so. Was man sich kritisch angucken muss, ist der Fakt, dass in der Pembrolizumab-Studie die Vergleichstherapie um ziemlich genau einen Monat schlechter gelaufen ist als in allen anderen Studien, dann aber ein Überlebensvorteil herauskommt. Das kann in solchen Studien passieren, aber es ist ein Monat weniger. Das macht aber einen Unterschied aus, um eine Signifikanz zu berechnen. Da wir das so gesehen haben und die Daten schon in relativ großen Studien erhoben sind, aber eben dieser Überlebensvorteil so singulär

aussieht, haben wir uns hinsichtlich der Leitlinien im Moment entschieden, diesen Unterschied nicht aus einer einzigen Studie abzuleiten.

Im Moment haben wir den Eindruck, dass sie etwa vergleichbar gut sind, und warten auf einen Head-to-Head-Vergleich, würden aber im Moment nicht aufgrund des numerischen Vorteils trotz Signifikanz einen von den beiden Wirkstoffen vorziehen. Was die Nebenwirkungsspektren angeht, scheinen sie auch nicht deutlich unterschiedlich zu sein. Auch gibt es keine Präferenz, sodass im Moment – so haben wir es auch in der Stellungnahme formuliert – der größte Vorteil für uns darin liegt, dass sie deutlich besser verträglich sind als die Chemotherapie. Im Moment finden wir die Daten nicht ausreichend hart, um das eine gegenüber dem anderen unter den Immuncheckpoint-Inhibitoren vorzuziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage zu der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, zu dem, was Sie im Eingangsstatement sagten. Ich habe das so verstanden, dass Sie sagten, sie gingen im hinteren Bereich der Kurve weiter auseinander. Oder sind damit zwei verschiedene Datenschnitte gemeint? Da bin ich jetzt etwas verwirrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Herr Vervölgyi, es ist genau so, wie Sie es verstanden haben: Es ist ein Datenschnitt, und die Kurve trennt sich nach hinten deutlich stärker auf.

Herr Dr. Vervölgyi: Sie zielen also auf den Bereich ungefähr bei Monat 20 ab, da dann nur noch 5 Prozent der Patienten unter Risiko sind, wo die Kurven natürlich sehr unsicher sind. Darauf wollten Sie jetzt gerade mit der Aussage abzielen, dass sie da auseinandergehen, ist das richtig? Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Sie nehmen jetzt den letzten Punkt. Da sind selbstverständlich extrem wenige Patienten unter Risiko; aber die Kurven trennen sich ja schon vorher auf. Zugegeben: Es wird sukzessive deutlicher, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hildebrandt.

Herr Hildebrandt (Roche): Die Kurven beginnen sich so ungefähr ab dem Monat 6/7 aufzutrennen. Je weiter man nach hinten guckt, desto deutlicher trennen sie sich auf. Ich denke, das ist das, was wir gemeint haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Wobei man natürlich auch sagen muss, dass die Kurven in den ersten fünf Monaten gerade einen umgekehrten Verlauf nehmen. Ab Monat 5 gibt es die Kreuzung; dass sie anschließend auseinandergehen, ist irgendwie klar. Aber auch dann, wenn man den Monat 16 nimmt, sind es nur noch ein Fünftel der Patienten unter Risiko. Diese Aussage hielte ich mindestens für gewagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das stimmt. Die Kurven überkreuzen sich. Vorne ist es nicht günstig für Atezolizumab. Folgendes haben wir versucht zu sagen: In toto, über die ganze Zeit hinweg gesehen, profitieren mehr Patienten unter Atezolizumab als unter der Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Keine mehr? – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich will zu den Überlebenskurvenverläufen und diesem Crossing der Kurven nachfragen. Ich weiß jetzt im Augenblick nicht, wie es mit den Behandlungsdauern in den beiden Armen aussieht. Ist das wie beim Pembrolizumab so gewesen, dass sie unterschiedlich lang zur Anwendung gekommen sind, oder ist es vergleichbar lang gewesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Buhck.

Herr Dr. Buhck (Roche): Die Behandlungsdauer ist in den Armen etwas unterschiedlich. Die Patienten haben Atezolizumab länger bekommen. Wir sehen das als Ausdruck der besseren Verträglichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn und dann Herr Bartmann.

Herr Kuhn: Eine kleine Rückfrage: Sie haben die Proportional Hazard Assumption dann aber geprüft, wenn die Kurven sich überkreuzen? Die war okay?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Nein, da hält sie natürlich nicht mehr. Man muss auf die Robustheit des Verfahrens vertrauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich will zu den unterschiedlich langen Behandlungsdauern nachfragen: Wie weit ging das auseinander? War das ein Monat, waren es zwei Monate? Das hatten Sie nicht gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Buhck.

Herr Dr. Buhck (Roche): Das müsste ich, um es auf den Monat genau beziffern zu können, eben nebenher nachsehen. Ich weiß nicht, ob Sie mit einer anderen Frage weitermachen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wenn es noch eine andere Frage gibt; suchen Sie einmal. – Wer fragt noch etwas? – Es sieht niemand mehr fragebedürftig aus. Was machen wir jetzt? Singen wir ein Lied? – Herr Chlistalla.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Darf ich vorschlagen, dass wir diese Daten nachliefern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Die Daten zur Behandlungsdauer liegen vor, wenn es jetzt darum geht. Es sind drei Monate im Atezolizumab-Arm und 2,1 Monate im Vinflunin-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gut. Keine weiteren Fragen? – Wenn Sie kurz zusammenfassen wollen, bitte.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Wir sind in der überaus kurzen Diskussion ganz kurz darauf eingegangen, dass in der Erstlinie – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn Sie sagen, dass Sie bis auf die Aussagewahrscheinlichkeit das, was das IQWiG gesagt hat, toll finden, was sollen wir dann lange herumdiskutieren? Ich sage das jetzt einfach, weil ich nicht möchte, dass es als kritische Anmerkung stehenbleibt.

– Okay, machen Sie weiter.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Es war positiv gemeint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das schreiben wir wieder ins Protokoll: Der pharmazeutische Unternehmer lobt die Sachgerechtigkeit und Effizienz der Befragung hier im G-BA.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Für die Erstlinie im Urothelkarzinom sehen wir ein Gesamtüberleben, das im indirekten Vergleich sehr vielversprechend aussieht. Das geht mit erheblichen Verträglichkeitsvorteilen einher. Aktuell erwarten wir Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studie im Jahr 2020. Wir sehen deshalb hier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

In der Zweitlinie liegt die randomisierte Studie vor. Wir sehen ein mindestens gleichwertiges Gesamtüberleben, das mit langen Ansprechdauern und erheblich verbesserter Verträglichkeit sowie erheblich verbesserten Symptomen einhergeht. Hier sehen wir den Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, auch wenn es jetzt mit der Beantwortung der offenen Fragen relativ schnell ging. Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie da waren und uns Rede und Antwort gestanden haben.

Schluss der Anhörung: 13.21 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-10-01-D-314 Atezolizumab

Stand: März 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Atezolizumab

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss vom 21. Dezember 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe „systematische Literaturrecherche“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab N.N. Tecentriq®	Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (siehe Abschnitt 5.1).
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.
Vinflunin L01CA05 Javlor®	Zur Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vinflunin in Patienten mit einem Performance Status ≥ 2 wurden nicht untersucht. (FI Javlor®, Stand: Juni 2014)
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: – fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. (FI Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat, Stand: März 2015)
Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: – Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms (FI Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung, Stand: September 2013)
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt. (FI Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat, Stand: Mai 2015)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Methotrexat L01BA 01 generisch	Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: Harnblasenkarzinomen – in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln (FI Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung, Stand: April 2015)
--------------------------------------	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nach § 35a SGB V

Inhalt

Systematische Recherche	5
Indikation	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	5
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	7
Cochrane Reviews	7
Systematische Reviews	10
Leitlinien	15
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	37
Literatur	39
Anlagen	40

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Urothelkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.06.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCCN, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 910 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Abkürzungen

AE	Adverse events
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
CBC	complete blood count
CCO	Cancer Care Ontario
CIS	carcinoma in situ
CMV	cisplatin, methotrexate, vinblastine
Cr	creatinine
CT	computer tomography
CUA	Canadian Urology Association
CXR	chest x-ray
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EAU	European Association of Urology
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCa	gemcitabine plus carboplatin
GIN	Guidelines International Network
GT	Gemcitabine
Gy	unit of radiation dose
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
MRI	magnetic resonance imaging
MVAC	methotrexate, vinblastine, 6driamycin, and cisplatinum
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall Survival
PLND	pelvic lymph node dissection
RR	Response Rate
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TURBT	transurethral resection of bladder tumour
UC	urothelial cancer
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

In der Recherche wurden keine relevanten IQWiG-Berichte oder G-BA-Beschlüsse identifiziert.

Cochrane Reviews

<p>Shelley M et al., 2011 [8].</p> <p>Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer (Review)</p>	<p>1. Fragestellung Evaluate the effectiveness and toxicity of gemcitabine for the management of unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><i>Population</i> Patients of any age or gender, with measurable or evaluable histologically proven, unresectable locally advanced (T3b-T4b) or metastatic (N2,N3,M1) transitional cell carcinoma of the bladder; Studies were assessable for relevance regardless of the performance status and malignancy status of the enrolled patients.</p> <p><i>Intervention / Komparator</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • single agent gemcitabine versus placebo; • gemcitabine combined with one cytotoxic versus the same cytotoxic alone; • gemcitabine combined with one cytotoxic versus gemcitabine combined with a different cytotoxic; • a multiple combination regime containing gemcitabine versus the same regime without gemcitabine; • a multiple combination regime containing gemcitabine versus a different multiple combination regime. <p><i>Endpunkt</i> Primary outcome Overall survival Secondary outcomes Progression-free survival, disease-specific survival, tumour response, toxicity, quality of life</p> <p><i>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)</i> MEDLINE (from 1966), EMBASE, CINAHL, the Cochrane Database of Systematic Reviews, LILACS, Web of Science up to March 2010</p> <p><i>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</i> 6 trials</p> <p><i>Qualitätsbewertung der Studien:</i> Cochrane risk of bias tool</p>
---	---

3. Ergebnisdarstellung

Study/ Com- para- tors	Overall survival			Disease progression			Tumour response		Grade 3-4 toxicities (%)			
	Rate %	Median months	HR (95% CI)	Rate %	Median months	HR (95% CI)	OR	CR	Neutro	Thrombo	Anaemia	Other (%)
Von der Masse 2005 (n=203) versus MVAC (n=202)	5 year 13.0	14.0	1.09 (0.88-1.34, P = 0.44)	5 year 9.8	7.7 (6.8 to 8.8) 8.3 (7.3 to 9.7)	1.09 (0.89 to 1.34, P = 0.41)	49 46 P = 0.51	12 12	71 82	57 21	27 17	sep Muc td 1* 1* 12 22 3 3
Doglotti 2007 (n=55) versus GCarbo	64 37 (NS)	12.8 9.8 (NS)	- -	- -	8.3 (7.5 to 9.1) 7.3 (5.1 to 10.3) NS	- -	66 56	20 3	35 45	31 38	20 25	- -
Lorusso 2005 (n=203) versus GCis-Pac	-	12.3 15.3 (NS)	-	33 29	6.5 8.0 (NS)	-	44 43 (NS)	7 12	Leuco 35* 49	21* 36	24 20	Muc neuro 5 5 0 0
DeSantis 2009 (n=203) versus MCarboV	-	-	-	-	-	-	38 20	3 3	6 14	3 0	-	Muc Fever 1 6 6 14
Fechner 2006 (n=203) versus GPac 2-weekly	-	9.0	-	-	6.0	-	39	8	Leuco 16	16	16	Alopecia
weekly versus GPac 3-weekly	-	13 (NS)	-	-	11.0 (NS)	-	50 (NS)	50*	38	0	23	32 76*
Albers 2008 (n=203) versus GPac 3-weekly	-	6.8 7.5 (P = 0.8)	-	-	3.3 4.5 (P = 0.5)	-	50 35 (NS)	-	-	-	-	-

HR = Hazard Ratio, OR Overall Response, CR = Complete Response, GCis = Gemcitabine /Cisplatin, MVAC = Methotrexate/Vinblastine/Doxorubicin/Cisplatin, Neutro =Neutropenia, Thrombo = Thrombocytopenia, sep = neutropenic sepsis, Muc = Mucositis, td = toxic deaths, * statistically significant p < 0.05, GCarbo = gemcitabine/Carboplatin, NS =Not Significant (no p value given), Pac = Paclitaxel, Leuco = leucopenia, Neuro = neurotoxicity, MCarboV = Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine

Critical appraisal

The studies of von der Masse et al. and de Santis et al. were considered at low-to-intermediate risk of bias. The other four studies of Albers et al., Doglotti et al., Lorusso et al., and Fechner et al. were considered at intermediate risk of bias.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

A review of the published evidence found that one trial reported gemcitabine plus cisplatin had a better safety profile than MVAC and may be considered the first choice for treatment of metastatic bladder cancer. However, the data are limited to one trial only. Patients unable to tolerate cisplatin may benefit from gemcitabine plus carboplatin.

5. Hinweise durch FB Med

Albers et al. sowie Fechner et al. untersuchten in ihren Studien Patienten, die bereits zuvor eine Erstlinientherapie erhalten hatten. Von der Masse et al. sowie Lorusso et al. verabreichten in beiden Studienarmen Cisplatin-haltige Therapien.

Systematische Reviews

<p>Necchi A et al., 2016 [6].</p> <p>Efficacy and Safety of Gemcitabine Plus Either Taxane or Carboplatin in the First-Line Setting of Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>A trial-level meta-analysis of phase II and III studies that reported on GCa or GT in the first line setting of metastatic UC [...]</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with metastatic UC</p> <p>Intervention/Komparator: Gemcitabine plus either carboplatin or a taxane (including paclitaxel or docetaxel only).</p> <p><u>Hinweis:</u> The administration of prior perioperative chemotherapy was allowed.</p> <p>Endpunkte: median OS (primärer Endpunkt), 1-year OS, Response rate (RR), median progression-free survival (PFS), and the rate of adverse events (AEs)</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche zwischen 1990 und 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 27 arms of trials accounting for a total of 1032 patients were selected for the meta-analysis → including 26 prospective and 1 retrospective studies (14 arms with a gemcitabine + carboplatin [n = 548], 13 with gemcitabine + taxane [n = 484]. Two trials were 2-arm randomized controlled trials in which 1 arm was included in this analysis; the remaining trials were single-arm trials</p> <p><u>Hinweis:</u> A sub-analysis was performed including only those trials with no patients having received prior chemotherapy in the perioperative (ie, neoadjuvant/adjuvant) setting.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: I² für Heterogenität. Publication bias was evaluated by visually inspecting funnel plots and using the Egger test for bias.--> keine weiteren Angaben.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>(Univariable and Multivariable) Meta-Analyses for Response and Survival Outcome:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In univariable analyses, the median RR was not statistically different between the GT and GCa groups. Median PFS was also similar between the 2 groups. • The same results were observed for OS outcome across the 22 evaluable arms. → When considering studies not allowing prior perioperative treatment only, the results were confirmed.

	<p><u>Subgruppenanalysen</u>: Comparing GCa and GT groups after the removal of patients who had received prior perioperative chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ the results did not change substantially for any outcome ○ Regarding the primary endpoint, there seemed not to be any difference between the GT and the GCa group (P = .79), whereas ECOG PS and the presence of visceral metastases seemed to attain statistical significance (P = .015 for both). <p><u>Incidence of Grade 3 to 4 Acute Toxicities</u>:</p> <p><u>Hinweis</u>: Focus on Grade 3 to 4 toxicity due to the lack of information on all-grade side effects in most cases!</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistically significant differences in the frequency of Grade 3 to 4 anaemia (P = .010), thrombocytopenia (P = .010), and peripheral neuropathy (P = .040) were observed. • Trials containing carboplatin had higher incidence of Grade 3 to 4 anaemia (median, 25.5% vs. 8.7%) and thrombocytopenia (28.0% vs. 5.3%), but lower rates of Grade 3 to 4 peripheral neuropathy (median, 0% vs. 8.3%). • Multivariably, the differences in the safety outcomes were confirmed: anaemia (P = .066), thrombocytopenia (P = .030), and peripheral neuropathy (P = .008). <p>4. Fazit der Autoren: <i>In conclusion, the present trial-level meta-analysis supports the comparability of efficacy outcomes between GCa and GT chemotherapy in cisplatin-unfit patients with metastatic UC, with a nonoverlapping safety profile. As a consequence, GT may be included in the guidelines together with GCa as an option for the first-line therapy of cisplatin-ineligible patients. Additionally, the present study provides support to the advice that inclusion in trials of salvage investigational drugs may not be exclusively allowed to patients who have failed platinum-based chemotherapy but also to those who have received GT combination in first-line therapy. In routine clinical practice, our study may help physicians in the decision-making process and to tailor patient's information in the clinic.</i></p>
<p>Raggi D et al., 2016 [7].</p> <p>Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We aimed to study the survival impact of single-agent compared with doublet chemotherapy as second-line chemotherapy of advanced UC.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with metastatic UC</p> <p>Intervention/ Komparator: single-agent vs. doublet chemotherapy as second-line chemotherapy (konkretere Angaben siehe Ergebnisteil)</p>

<p>urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primary endpoints: objective response rate (ORR), PFS, and OS; • secondary end point: incidence of acute (grade 3–4) toxicities <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche zwischen 1990 und 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 46 arms of trials including 1910 patients were selected: 22 arms with single agent (n = 1202) and 24 arms with doublets (n = 708).</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: I² für Heterogenität. Publication bias was evaluated by visually inspecting funnel plots and using the Egger test for bias. --> keine weiteren Angaben.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • The pooled ORR with single agents was 14.2% [95% CI: 11.1–17.9] versus 31.9% [95% CI 27.3–36.9] with doublet chemotherapy. • Pooled median PFS was 2.69 and 4.05 months, respectively. • The pooled median OS was 6.98 and 8.50 months, respectively. • Multivariably, the odds ratio for ORR and the pooled median difference of PFS were statistically significant (P < 0.001 and P = 0.002) whereas the median difference in OS was not. • When including single-agent vinflunine or taxanes only, differences were significant only for ORR (P < 0.001) favouring doublet chemotherapy. • No statistically significant differences in grade 3–4 toxicity were seen between the two groups. <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p><i>In conclusion, in the present meta-analysis comparing single agent to doublet second-line chemotherapy for UC, we identified a better activity of the latter in terms of ORR and PFS, but we did not find any statistically significant difference in OS. The general recommendation is to continue administering single agent taxanes or vinflunine outside of clinical trials, although a significant improvement of PFS and the trending-to-significance improvement of OS are suggesting a potentially meaningful benefit from combining agents with proven activity in UC. In addition to the development of novel compounds such as PD1 and PD-L1 inhibitors as single agents, the prospective evaluation of tolerable combinations of chemotherapeutic drugs as well as chemobiologic combinations is rational.</i></p>
<p>Wu XJ et al., 2016 [10]. Comparison of</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Systematic review of published clinical trials of single agent versus combined chemotherapy as salvage treatment in previously treated UC</p>

single agent versus combined chemotherapy in previously treated patients with advanced urothelial carcinoma: a meta-analysis	patients.
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with UC who were refractory to previous chemotherapy</p> <p>Intervention/Komparator: combined chemotherapy vs. single agent chemotherapy <u>Hinweis</u>: patients who received molecular agent alone or chemotherapy plus molecular targeted agents were excluded for analysis in our study</p> <p>Endpunkte: objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), median progression-free and overall survival (PFS, OS), and grade 3/4 toxicities</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Trials published between 1994 and 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 50 cohorts with 1,685 patients were included for analysis: 814 patients were treated with single agent chemotherapy and 871 with combined chemotherapy</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Newcastle-Ottawa quality assessment scale. I² für Heterogenität.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pooled OS was significantly higher at 1 year for combined chemotherapy than for single agent (RR: 1.52; 95% CI: 1.01–2.37; P=0.03) but not for 2-year OS. • Additionally, combined chemotherapy significantly improved ORR (RR: 2.25; 95% CI: 1.60–3.18; P= 0.001) and DCR (RR: 1.12; 95% CI: 1.01–1.25, P=0.033) compared to single agent for advanced UC patients. • As for grade 3 and 4 toxicities, more frequencies of leukopenia and thrombocytopenia were observed in the combined chemotherapy than in single agent group. • Equivalent frequencies of anemia, nausea, vomiting, and diarrhea were found between the two groups.

Table 4 Comparison of higher than grade 3 toxic effect event rates for single agent versus combined chemotherapy

Toxicities	Included study	Events	Total	Events rate (95% CI)	I ²	RR (95% CI)	P-value
Hematologic toxicity							
Anemia							
Single agent	13	84	520	13.5 (9.2–19.4)	67.7	I	
Combination	26	110	765	14.6 (9.9–20.9)	49.7	1.08 (0.64–1.83)	0.39
Leukopenia							
Single agent	14	182	534	17.9 (9.2–32.1)	80.8	I	
Combination	26	327	724	45.5 (35.8–55.5)	88.0	2.54 (1.31–4.93)	<0.001
Thrombocytopenia							
Single agent	13	37	520	9.0 (6.6–12.1)	77.7	I	
Combination	26	118	724	15.9 (8.8–22.9)	40.3	1.77 (1.00–3.11)	0.024
Non-hematologic toxicity							
Nausea							
Single agent	9	16	399	5.6 (2.3–12.8)	61.1	I	
Combination	17	18	457	7.0 (4.6–10.3)	0	1.25 (0.48–3.23)	0.32
Vomiting							
Single agent	12	24	480	6.4 (3.5–11.6)	49.1	I	
Combination	16	12	419	6.0 (3.8–9.5)	0	0.93 (0.44–1.99)	0.43
Diarrhea							
Single agent	10	10	224	7.8 (4.4–13.5)	45.7	I	
Combination	12	11	327	4.9 (2.9–8.2)	0	0.63 (0.29–1.35)	0.12
Fatigue							
Single agent	9	74	372	17.7 (9.8–29.9)	70.3	I	
Combination	10	4	282	3.0 (1.5–6.1)	0	0.17 (0.07–0.42)	<0.001

Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval.

5. Fazit der Autoren:

Currently available clinical evidence for advanced UC patients indicates that combined chemotherapy may be a more efficient regimen for previously treated UC patients, but with more frequencies of grade 3 and 4 myelosuppression toxicities compared with single agent. However, since the overall quantity and quality of data regarding salvage chemotherapy is poor, there might be risk of bias in comparisons between observation studies. No definite conclusions were attained from the results. As a result, prospective randomized studies, definitively comparing the survival and treatment toxicity between combined chemotherapy and single agent, are strongly recommended to clearly determine the role of combined chemotherapy as salvage treatment for previously treated UC patients.

5. Anmerkungen der FBMed:

- First and most importantly, the application of formal meta-analytic methods to observational studies was controversial
- the study was a pooled analysis of primarily single-arm prospective studies and retrospective series, with a small number of patients included that might have overreported the benefit of preoperative treatments
- patients included that were treated with different combination or single agent chemotherapy for analysis, which would increase the clinical heterogeneity among included trials, which also made the interpretation of a meta-analysis more problematic.

Leitlinien

<p>Witjes JA et al, 2015 [9].</p> <p>European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer</p>	<p>Fragestellung/ Zielsetzung:</p> <p>The European Association of Urology (EAU) Guidelines Panel for Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (MIBC) has prepared these guidelines to help urologists assess the evidence-based management of MIBC and to incorporate guideline recommendations into their clinical practice.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>The recommendations provided in the current guidelines are based on literature searches performed by the expert panel members. A systemic literature search was performed for the systematic review of the role and extent of lymphadenectomy during radical cystectomy for cN0M0 muscle-invasive bladder cancer (see Section 7.4: Radical surgery and urinary diversion).</p> <p>There is clearly a need for continuous re-evaluation of the information presented in the current guidelines by an expert panel. It must be emphasised that these guidelines contain information for the treatment of individual patients according to a standardised approach.</p> <p>In this 2015 EAU Guidelines compilation, all standard information on levels of evidence (LE) and grading of recommendations (GR) has been taken out of the individual guidelines topics for the sake of brevity. This information is included in the introductory section of this print.</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>7.8.7 Second-line treatment</p> <p>Second-line chemotherapy data are highly variable and prognostic factors have been established recently. A reasonable strategy may be to re-challenge former cisplatin-sensitive patients if progression occurs at least 6-12 months after first-line cisplatin-based combination chemotherapy. Second-line response rates of paclitaxel (weekly), docetaxel, nab-paclitaxel, oxaliplatin, ifosfamide, topotecan, pemetrexed, lapatinib, gefitinib and bortezomib have ranged between 0% and 28% in small phase II trials. Although gemcitabine has also shown excellent response rates in second-line use, most patients already receive this drug as part of their front-line treatment. Paclitaxel/gemcitabine studies have shown response rates of 38-60%. No randomised phase III trial with an adequate comparator arm has been conducted to assess the true value and OS benefit of this secondline combination.</p> <p>Vinflunine, a novel third-generation vinca alkaloid, provided promising</p>

results in phase II trials. A randomised phase III trial compared vinflunine plus best supportive care (BSC) against BSC alone in patients progressing after first-line treatment with platinum-containing combination chemotherapy for metastatic disease. The results showed a modest ORR (8.6%), a clinical benefit with a favourable safety profile and, most importantly, a survival benefit in favour of vinflunine, which was statistically significant in the eligible patient population (not in the ITT population). For second-line treatment of advanced or metastatic urothelial cancer, this trial reached the highest level of evidence ever reported. Currently, vinflunine is the only approved second-line treatment.

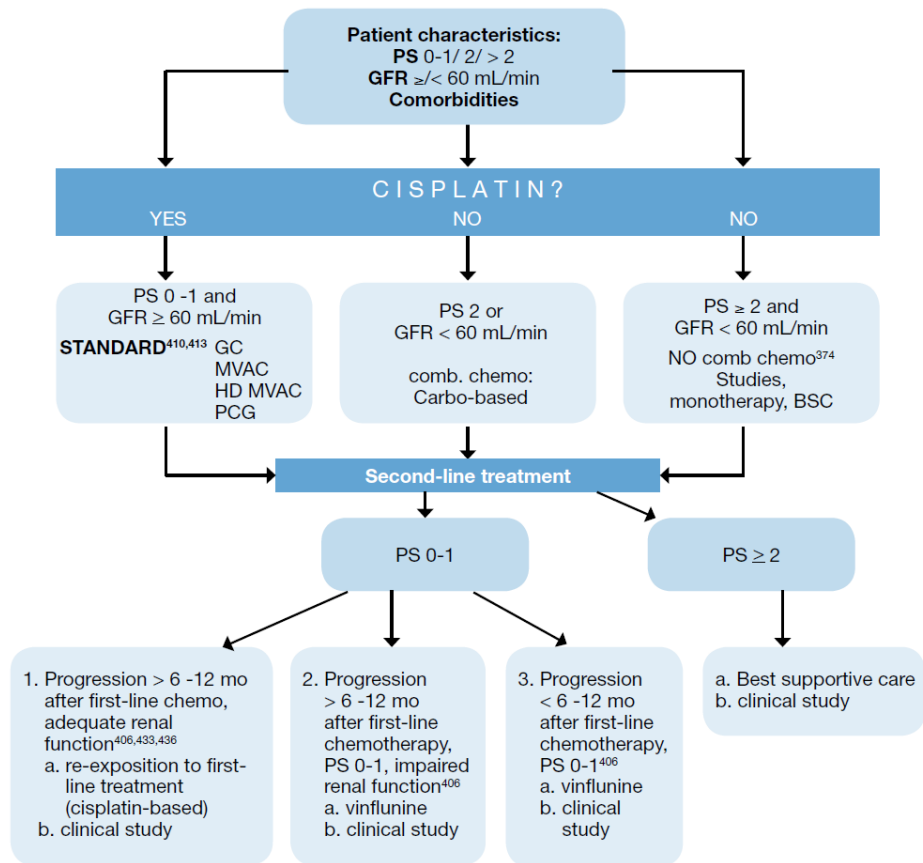
Conclusions	LE
In a first-line setting, PS and the presence or absence of visceral metastases are independent prognostic factors for survival.	1b
In a second-line setting, negative prognostic factors are: liver metastasis, PS ≥ 1 and low haemoglobin (< 10 g/dL).	1b
Cisplatin-containing combination chemotherapy can achieve median survival of up to 14 months, with long-term disease-free survival reported in ~15% of patients with nodal disease and good PS.	1b
Single-agent chemotherapy provides low response rates of usually short duration.	2a
Carboplatin combination chemotherapy is less effective than cisplatin-based chemotherapy in terms of complete response and survival.	2a
Non-platinum combination chemotherapy produces substantial responses in first- and second-line settings.	2a
Non-platinum combination chemotherapy has not been tested against standard chemotherapy in patients who are fit or unfit for cisplatin combination chemotherapy.	4
There is no defined standard chemotherapy for unfit patients with advanced or metastatic urothelial cancer.	2b
Vinflunine reaches the highest level of evidence ever reported for second-line use.	1b
Post-chemotherapy surgery after partial or complete response may contribute to long-term disease-free survival.	3
Zoledronic acid and denosumab have been approved for all cancer types including urothelial cancer, because they reduce and delay skeletal related events in metastatic bone disease.	1b

Recommendations	GR
<i>First-line treatment for fit patients:</i>	
Use cisplatin-containing combination chemotherapy with GC, PCG, MVAC, preferably with G-CSF, or HD-MVAC with G-CSF.	A
Carboplatin and non-platinum combination chemotherapy is not recommended.	B
<i>First-line treatment in patients ineligible (unfit) for cisplatin:</i>	
Use carboplatin combination chemotherapy or single agents.	C
For cisplatin-ineligible (unfit) patients, with PS2 or impaired renal function, as well as those with 0 or 1 poor Bajorin prognostic factors and impaired renal function, treatment with carboplatin-containing combination chemotherapy, preferably with gemcitabine/carboplatin is indicated.	B
<i>Second-line treatment:</i>	
In patients progressing after platinum-based combination chemotherapy for metastatic disease, vinflunine should be offered. Alternatively, treatment within a clinical trial setting may be offered.	A*
Zoledronic acid or denosumab is recommended for treatment of bone metastases.	B

* Grade A recommendation is weakened by a problem of statistical significance.

GC = gemcitabine plus cisplatin; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; GR = grade of recommendation; MVAC = methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin; HD MVAC = high-dose methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin; LE = level of evidence; PS = performance status; PCG = paclitaxel, cisplatin, gemcitabine.

Figure 7.2: Algorithm for the management of metastatic urothelial cancer



BSC = best supportive care; GC = gemcitabine plus cisplatin; GFR = glomerular filtration rate; MVAC = methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin; HD MVAC = high-dose methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin; PS = performance status; PCG = paclitaxel, cisplatin, gemcitabine.

NCCN, 2016
[5].
Bladder
Cancer
Version 2.2016

Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks

Fragestellung/Zielsetzung:

k.A.

Methodik

Leitlinien-Update von 2015

LoE: k.A.

GoR: k.A.

GoR

Category 1 Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3 Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Suchzeitraum: bis 2016

Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - eigenes Graduierungssystem - industriefinanziert

Sonstige methodische Hinweise

Diese Leitlinie entspricht nicht den methodischen Mindestanforderungen. Sie wurde jedoch aufgrund ihres hohen Aktualitätsgrades und ihrer Popularität hier mit aufgenommen.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

First-line chemotherapy for metastatic disease

- Regimens

- Gemcitabine and cisplatin (category 1)

Von der Maase H et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4602-8.

Von der Maase H et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol. 2000 Sep;18(17):3068-77.

Kaufman D et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol. 2000 May;18(9):1921-7.

- DDMVAC with growth factor support (category 1)

Sternberg CN et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol. 2001 May 15;19(10):2638-46.

Sternberg CN et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer. 2006 Jan;42(1):50-4. Epub 2005 Dec 5.

- Alternative regimens

- Carboplatin- or taxane-based regimens, or single-agent chemotherapy (category 2b)

Keine Literaturangaben für single-agent chemotherapy als Erstlinientherapie!

De Santis M et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5634-9.

Burch PA et al. Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced urothelial cancer. J Urol. 2000 Nov;164(5):1538-42. (Anm. FBMed: Einarmige Studie)

Meluch AA et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. J Clin Oncol. 2001 Jun 15;19(12):3018-24. (Anm. FBMed: Einarmige Studie)

Bellmunt J et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. J Clin Oncol. 2000 Sep 15;18(18):3247-55. (Anm. FBMed: Einarmige Studie)

Hussain M et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. J Clin Oncol. 2001 May 1;19(9):2527-33. (Anm. FBMed: Einarmige Studie)

Pectasides D et al. Weekly chemotherapy with docetaxel, gemcitabine and cisplatin in advanced transitional cell urothelial cancer: a phase II trial. Ann Oncol. 2002 Feb;13(2):243-50. (Anm. FBMed: Einarmige Studie)

- The presence of both visceral metastases and ECOG performance score ≥ 2 strongly predict poor outcome with chemotherapy. Patients without these adverse prognostic

factors have the greatest benefit from chemotherapy.

- For most patients, the risks of adding paclitaxel to gemcitabine and cisplatin outweigh the limited benefit seen in the randomized trial

Bellmunt J et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol. 2012 Apr 1;30(10):1107-13.

- A substantial proportion of patients cannot receive cisplatin-based chemotherapy due to renal impairment or other comorbidities.
 - Participation in clinical trials of new or more tolerable therapy is recommended.
 - Carboplatin- or taxane-based regimens, or single-agent therapy can be considered for these patients. (category 2b)

Keine Literaturangaben für single-agent chemotherapy als Erstlinientherapie!

De Santis M et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5634-9.

Burch PA et al. Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced urothelial cancer. J Urol. 2000 Nov;164(5):1538-42. (Anm. FBMed: Einarmige Studie)

Meluch AA et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. J Clin Oncol. 2001 Jun 15;19(12):3018-24. (Anm. FBMed: Einarmige Studie)

Bellmunt J et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. J Clin Oncol. 2000 Sep 15;18(18):3247-55. (Anm. FBMed: Einarmige Studie)

Hussain M et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. J Clin Oncol. 2001 May 1;19(9):2527-33. (Anm. FBMed: Einarmige Studie)

Pectasides D et al. Weekly chemotherapy with docetaxel, gemcitabine and cisplatin in advanced transitional cell urothelial cancer: a phase II trial. Ann Oncol. 2002 Feb;13(2):243-50. (Anm. FBMed: Einarmige Studie)

Radiosensitizing chemotherapy given concurrently with conventionally fractionated radiation for palliation of metastases or for pelvic recurrence after cystectomy*

- Cisplatin
- Taxane (docetaxel or paclitaxel) (category 2b)
- 5-FU (category 2b)
- 5-FU and mitomycin C (category 2b)
- Capecitabine (category 3)
- Low-dose gemcitabine (category 2b)

*Carboplatin should not be substituted for cisplatin with radiation.

Perioperative chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant)

Standard regimens

- DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support for 3 or 4 cycles^{1,2}
- Gemcitabine and cisplatin for 4 cycles^{3,4}
- CMV (cisplatin, methotrexate, and vinblastine) for 3 cycles⁵

- Randomized trials and meta-analyses show a survival benefit for cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer.^{1,6,7}
- Meta-analysis suggests a survival benefit to adjuvant therapy for pathologic T3, T4 or N+ disease at cystectomy.⁷
- Neoadjuvant chemotherapy is preferred over adjuvant-based chemotherapy on a higher level of evidence data.
- DDMVAC is preferred over standard MVAC based on category 1 evidence showing DDMVAC to be better tolerated and more effective than conventional MVAC in advanced disease.^{2,8} Based on these data, the traditional dose and schedule for MVAC is no longer recommended.
- Perioperative gemcitabine and cisplatin is a reasonable alternative to DDMVAC based on category 1 evidence showing equivalence to conventional MVAC in the setting of advanced disease.^{4,9}
- For gemcitabine/cisplatin, both 21- and 28-day regimens are acceptable. Better dose compliance may be achieved with fewer delays in dosing using the 21-day schedule.¹⁰
- Neoadjuvant chemotherapy may be considered for select patients with upper tract urothelial carcinoma, particularly for higher stage and/or grade tumors, as renal function will decline after nephroureterectomy and may preclude adjuvant therapy.
- Carboplatin should not be substituted for cisplatin in the perioperative setting.
 - For patients with borderline renal function or minimal dysfunction, a split-dose administration of cisplatin may be considered (such as 35 mg/m² on days 1 and 2 or days 1 and 8) (category 2B). While safer, the relative efficacy of the cisplatin-containing combination administered with such modifications remains undefined.
 - For patients who are not candidates for cisplatin, there are no data to support a recommendation for perioperative chemotherapy.
 - For patients with borderline renal function, 24-hr urine creatine clearance should be assessed to estimate GFR.

Second-line systemic therapy for locally advanced or metastatic disease

- No standard therapy exists in this setting; thus, participation in clinical trials of new agents is recommended.
- The standard and alternate options are listed below.

Standard regimens	Alternate regimens for select patients
<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab¹⁶ • Paclitaxel or docetaxel¹⁷ • Gemcitabine¹² • Pemetrexed¹⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> • Nab-paclitaxel¹⁹ • Ifosfamide²⁰ • Methotrexate • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine¹⁴ • Gemcitabine and paclitaxel¹³ • Gemcitabine and cisplatin⁴ • DDMVAC²

²Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19:2638-2646.

³Dash A, Pettus JA, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer* 2008;113:2471-2477.

⁴Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-3077.

¹²Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al: Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 15:3394-8, 1997.

¹³Calabro F, Lorusso V, Rosati G, et al: Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer* 115:2652-9, 2009.

¹⁴Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Shen Y, et al: A phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide in locally advanced urothelial cancer: final results. *Cancer* 119:540-7, 2013.

¹⁵Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30:1107-1113.

¹⁶Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387:1909-1920.

¹⁷McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al: Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1853-7.

¹⁸Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbavar FF, et al: Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2008;24:3451-7.

¹⁹Ko YJ, Canil CM, Mukherjee SD, et al: Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:769-76.

²⁰Witte RS, Elson P, Bono B, et al: Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:589-93.

**Leitlinienprogramm
Onkologie, 2016 [2].**

**Deutsche
Krebsgesellschaft,
Deutsche Krebshilfe,
AWMF**

S3-Leitlinie
Früherkennung,
Diagnose, Therapie
und Nachsorge des
Harnblasenkarzinoms.

Konsultationsfassung

Langversion – Februar
2016. AWMF-
Registernummer:
032/038OL

Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom der DKG e.V.
(IABC)

Fragestellung/Zielsetzung:

Als konsens- und evidenzbasiertes Instrument ist es Ziel dieser interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, die Versorgungsstruktur zu verbessern und damit die Morbiditäts- und Mortalitätsrate von Patienten zu senken.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

LoE, GoR gemäß dem System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

Konsultationsfassung! Ist noch nicht in Kraft. Fertigstellung ist erst für Februar 2017 vorgesehen; eine gültige aktuelle Version ist nicht verfügbar.

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

EK = Expertenkonsens

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom

9.5.1. Prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Erstlinientherapie

9.9	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Performance Status und viszerale Metastasen (Lunge, Leber, Knochen) sind unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben nach einer Erstlinienchemotherapie.
	Literatur: [4, 921, 922]
	Starker Konsens

9.10	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2-	Aktuell existiert für den klinischen Alltag kein verlässlicher prädiktiver Biomarker für den Therapieerfolg einer Chemotherapie beim metastasierten Urothelkarzinom.
	Literatur: [124]
	Starker Konsens

9.5.2. Nutzen der Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom

9.11	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase soll eine cisplatinhaltige Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten dies zulassen.
Level of Evidence 1-	Primärrecherche: [938, 939]
	Konsens

9.12	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Ähnliche Wirksamkeit ergibt sich für Gemcitabin/Cisplatin, MVAC und HD-MVAC. Die Toxizität von HD-MVAC ist dabei geringer als unter konventionellem MVAC, aber höher als unter Gemcitabin/Cisplatin.
	Primärrecherche: [4, 925, 940]
	Konsens

9.13	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1-	Eine Intervallverkürzung von MVAC oder Gemcitabin/Cisplatin bringt keinen Zugewinn an Effektivität und geht mit höherer Toxizität einher.
	Primärrecherche: [941]
	Starker Konsens

9.14	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Die Erweiterung des Gemcitabin/Cisplatin-Schemas um Paclitaxel bringt keinen eindeutigen Vorteil bei gering erhöhter Toxizität.
	Primärrecherche: [921]
	Starker Konsens

9.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Erstlinienchemotherapie soll ein Restaging nach 2-3 Zyklen (Zyklen à 3-4 Wochen) erfolgen.
	Starker Konsens

9.16	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, stellt Carboplatin keinen adäquaten Ersatz dar.
	Starker Konsens

Nicht-cisplatinbasierte Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Urothelkarzinom

9.6.1. Patientengruppe	
9.17	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	<p>Patienten mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter sollten nicht mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WHO oder ECOG Performance Status (PS) von ≥ 2 oder Karnofsky PS $\leq 60-70\%$ • Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 40 ml/min <p>(Bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40-60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden, siehe Empfehlung 9.18)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTCAE Version 4, Grad 2 oder höherer Hörverlust in der Audiometrie • CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher mit peripherer Neuropathie • NYHA Klasse III Herzinsuffizienz
Level of Evidence 3	Primärrecherche: [945]
	Starker Konsens
9.18	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Ausgewählte Patienten mit gutem EGOC-Performance Status (0-1), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 40-60 ml/min) und ohne weitere Komorbiditäten können mit Cisplatin in aufgeteilten Dosen behandelt werden.
Level of Evidence 3	Primärrecherche: [946-949]
	Starker Konsens

9.6.2. Substanzen, Substanzkombinationen und Anzahl der Therapiezyklen

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen guten EGOC-Performance Status (0-1) haben, sollten mit Gemcitabin/Carboplatin behandelt werden.
Level of Evidence 1+	Primärrecherche: [928, 950, 951]
	Konsens

9.20	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen EGOC-Performance Status ≥ 2 haben, können mit einer Monochemotherapie behandelt werden.
Level of Evidence 1+	Primärrecherche: [928, 951]
	Konsens

9.21	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Die vorliegende Evidenz lässt bezüglich der Frage nach der idealen oder nötigen Anzahl von Therapiezyklen bei Patienten, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind, keine Empfehlung zu.
	Primärrecherche: [928, 950, 952-972]
	Konsens

9.22	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Zur Verwendung von Monotherapien bei Patienten, die nicht geeignet für cisplatinhaltige Kombinationschemotherapien sind, lässt sich aufgrund der mangelnden Evidenz durch randomisierte Vergleichsstudien keine Empfehlung für oder gegen eine einzelne Substanz ableiten.
	Primärrecherche: [950, 973]
	Starker Konsens

Tabelle 28: Konsensusdefinition: Kriterien für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die "nicht fit" für cisplatinbasierte Chemotherapie sind [932]

Vorliegen von zumindest einem Kriterium
- WHO oder ECOG Performance Status (PS) von 2, oder Karnofsky PS 60-70%
- Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) < 60 mL/min
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höherer Hörverlust in der Audiometrie
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher mit peripherer Neuropathie
- NYHA Klasse III Herzinsuffizienz

Legende: WHO, World Health Organization; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NYHA, New York Heart Association

Das Toxizitätsprofil von Cisplatin hat zur Untersuchung von besser verträglichen Carboplatin-Kombinationen geführt. Drei randomisierte Phase II und eine unvollständig rekrutierte Phase III Studie (siehe Tabelle 299) geben den Hinweis, dass Carboplatin-

Kombinationen weniger wirksam sind. Deshalb sind für Patienten, die "fit" für Cisplatin sind, Carboplatin-Kombinationstherapien kontraindiziert [952, 976-978].

Tabelle 29: Cisplatin versus Carboplatin: Randomisierte Phase II/III Studien

Autor/Jahr	Phase	N	Regime	OR (%)	CR (%)	OS (Monate)
Petrioli 1996 [978]	II	57	MVAC vs.	71	25	13
			MVECa	41	11	9.5
Bellmunt 1997 [979]	II	47	MVAC vs.	52	13	16
			M-CAVI	39	0	9
Dogliotti 2007 [976]	II	110	Gem + Cis vs	49	14.5	12.8
			Gem + Carbo	40	1.8	9.8
Dreicer 2004* [980]	III	85	MVAC vs	36	12.8	15.4
			Paclitaxel + Carbo	28	2.6	13.8

*Rekrutierung abgebrochen; MVAC: Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin; M-CAVI: Methotrexat, Carboplatin, Vinblastin; MVECA: Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Carboplatin; Carbo: Carboplatin; Cis: Cisplatin; Gem: Gemcitabin; OR: Odds Ratio; CR: complete response; OS: overall survival; N = Anzahl

Es liegen zwei randomisierte Studien zur Behandlung dieser Patientengruppe vor [928, 950, 951]. Die erste, größte (237 Patienten) und bislang einzige publizierte randomisierte Phase-II/III-Studie zur Chemotherapie (EORTC 30986) von "nicht fitten" Patienten mit fortgeschrittenem UC verglich Gemcitabin/Carboplatin (GCa) mit Methotrexat/ Carboplatin/ Vinblastin (M-CAVI). Die beiden Regime unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Wirksamkeit (M-CAVI: medianes OS 8.1 Monate, 21 % ORR; GCa: medianes OS 9.3 Monate, 36.1 % ORR), jedoch war GCa weniger toxisch. "Nicht fit" wurde in dieser Studie wie folgt definiert: glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <60 ml/Min und/oder Performance-Status 2.

Patienten, die "nicht fit" für Cisplatin sind, scheinen nach den vorliegenden Daten keine einheitliche Gruppe zu sein. Jene Patienten in dieser EORTC-Studie 30986, die beide Definitionskriterien für "nicht fit" erfüllten (GFR < 60 mL/min und PS 2) oder die der Risikogruppe 2 nach Bajorin zuzuordnen waren, hatten ein medianes OS von nur 5.5 Monaten bei überdurchschnittlich hoher Toxizität. Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil ziehen demnach kaum Nutzen aus einer Carboplatin-Kombinationschemotherapie. Als Alternative kommt für diese Patienten eine Monochemotherapie oder "best supportive care" in Betracht [Monochemotherapie siehe Empfehlung 9.27].

Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom

9.7.1. Prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Zweitlinientherapie

9.23	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence EK	ECOG Performance Status, Lebermetastasen, Hämoglobinwert und die Zeit bis zum Tumorprogress nach Erstlinienchemotherapie sind vor Durchführung einer Zweitlinienchemotherapie unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben.
	Starker Konsens

9.24	Konsensbasiertes Statement
EK	Aktuell existiert für den klinischen Alltag kein verlässlicher prädiktiver Biomarker für den Therapieerfolg beim metastasierten Urothelkarzinom.
	Starker Konsens

9.25	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Progress nach primärer Chemotherapie oder perioperativer Chemotherapie eines metastasierten Urothelzellkarzinoms kann eine Zweitlinienchemotherapie angeboten werden.
	Konsens

9.26	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	In der Zweitlinientherapie sollen Patienten keine Erhaltungstherapie bis zum weiteren Tumorprogress erhalten.
Level of Evidence 2+	Primärrecherche: [996]
	Starker Konsens

9.27	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer cisplatinhaltigen Therapie erfahren, sollten als Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin erhalten.
Level of Evidence 1-	Primärrecherche: [990, 991]
	Konsens

9.28	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Wiederaufnahme einer platinhaltigen Primärtherapie nach einem therapiefreien Intervall (mindestens > 6 Monate) und guter Verträglichkeit kann durchgeführt werden.
	Starker Konsens

	9.29	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	0	Nach platinhaltiger Primärtherapie können Gemcitabin und/oder Paclitaxel ggf. auch in Kombinationen eingesetzt werden, insbesondere wenn diese nicht in der Primärtherapie enthalten waren.
Level of Evidence	1-	Primärrecherche: [996-998]
		Starker Konsens

<p>Milowsky MI et al., 2016 [3].</p> <p>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</p> <p>Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer.</p> <p>(European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>To endorse the European Association of Urology guideline on muscle-invasive (MIBC) and metastatic bladder cancer. The American Society of Clinical Oncology (ASCO) has a policy and set of procedures for endorsing clinical practice guidelines that have been developed by other professional organizations.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>The ASCO Endorsement Panel considered the methodology used in the EAU guideline by considering the results from the AGREE II review instrument.</p> <p>The methodology review of the EAU guideline (which comprises several modalities including a web-based guideline, a journal publication, and an abbreviated pocket version) was completed independently by two ASCO guideline staff members using the Rigor of Development subscale from the AGREE II instrument. Only the webbased guideline was assessed using the AGREE II instrument. Detailed results of the scoring for this guideline are available on request to guidelines@asco.org. Overall, the EAU guideline on MIBC and metastatic bladder cancer itself scored 4.5 of 7, along with a score of 65% on the Rigor of Development subscale, because the methodology for arriving at the body of supporting evidence, the strengths and limitations of that evidence, and the methods used to arrive at the final recommendations were not described in detail in the actual guideline (Methodology Supplement Fig 2). However, the preliminary ASCO content reviewers of the EAU guideline MIBC and metastatic bladder cancer, as well as the ASCO Endorsement Panel, found the recommendations well supported in the original guideline. Each section, including the introduction, summary, and recommendations themselves, was clear and well referenced from the systematic review. This is the most recent information as of the publication date. For updates, the most recent information, and to submit new evidence, please visit http://www.asco.org/endorsements/MIBC or the ASCO Guidelines Wiki (http://www.asco.org/guidelineswiki).</p>

ASCO guidelines staff updated the EAU guideline on MIBC and metastatic bladder cancer literature search. To identify additional evidence, MEDLINE was searched on March 26, 2015 and was updated in December 2015. The search was restricted to articles published in English and to systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials.

The updated search yielded 382 records. After a title and abstract review, 20 articles were ordered for full-text review, and five of these were retained for inclusion in this endorsement. Additional articles were also retained for discussion.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

- Bewertungen der EAU-Leitlinien und ASCO-Empfehlungen: siehe Anlage (lists the EAU recommendations and ASCO-endorsed guidelines with qualifying statements (in bold italics)). -

Multidisciplinary care for patients with MIBC and metastatic bladder cancer is critical. The standard treatment of MIBC (cT2-T4a N0M0) is neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy followed by radical cystectomy. In cisplatin-ineligible patients, radical cystectomy alone is recommended.

Adjuvant cisplatin-based chemotherapy may be offered to high-risk patients who have not received neoadjuvant therapy. Chemoradiotherapy may be offered as an alternative to cystectomy in appropriately selected patients with MIBC and in some patients for whom cystectomy is not an option. Metastatic disease should be treated with cisplatin-containing combination chemotherapy or with carboplatin combination chemotherapy or single agents in patients ineligible for cisplatin.

ASCO Key Recommendations for MIBC and Metastatic Bladder Cancer

1. Multidisciplinary input via tumor board discussions and/or directed consultations is critical to the optimal management of patients with MIBC and metastatic bladder cancer (eg, referral to a medical oncologist should be made for a discussion of neoadjuvant chemotherapy and referral to a radiation oncologist for a discussion of bladder preservation in patients with muscle-invasive disease). Implementation of these guidelines requires the integration of urology and medical and radiation oncology expertise to provide the highest level of care to patients.

2. Neoadjuvant chemotherapy is recommended for T2-T4a, cN0M0 bladder cancer and should always be cisplatin-based combination therapy.

	<p>3. Neoadjuvant chemotherapy is not recommended in patients who are ineligible for cisplatin-based combination chemotherapy, unless the goal is downstaging surgically unresectable tumors.</p> <p>4. Any decision regarding bladder-sparing or radical cystectomy in elderly/geriatric patients with invasive bladder cancer should be based on tumor stage, bladder function, and the ability to tolerate major surgery, radiotherapy, and/or chemotherapy.</p> <p>5. Radical cystectomy is recommended in T2-T4a, N0M0 and high-risk non-MIBC. Chemoradiotherapy-based organ preservation treatment may be offered to select patients with MIBC.</p> <p>6. In patients being treated with bladder-preservation therapy with curative intent, combined chemoradiotherapy is superior to, and is recommended over, radiotherapy alone.</p> <p>7. Although neoadjuvant chemotherapy is recommended, adjuvant chemotherapy may be offered to high-risk patients who have not received neoadjuvant treatment.*</p> <p>8. First-line treatment of fit patients with metastatic disease: Use cisplatin-containing combination chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin, MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin), or high-dose MVAC with granulocyte colony-stimulating factor.</p> <p>9. First-line treatment in patients ineligible (unfit) for cisplatin: use carboplatin combination chemotherapy or single agents.</p> <p>10. In patients experiencing progression after platinum-based combination chemotherapy for metastatic disease, entry into a clinical trial is preferred. Alternatively, single-agent therapy may be offered (eg, paclitaxel, docetaxel, or vinflunine where available).</p> <p>*The word “offered” should be interpreted as having a detailed discussion with the patient about the risks and benefits of adjuvant chemotherapy. The discussion should include a thorough review of the absolute risk of recurrence in light of the pathologic findings, acknowledging the limitations of the data in the adjuvant setting.</p>
<p>NICE, 2015 [4]. National Collaborating Centre for Cancer - Commissioned by the National Institute for Health and Care</p>	<p>This guideline does not include recommendations covering every detail of the diagnosis and treatment of bladder cancer. Instead this guideline has tried to focus on those areas of clinical practice (i) that are known to be controversial or uncertain; (ii) where there is identifiable practice variation; (iii) where there is a lack of high quality evidence; or (iv) where NICE guidelines are likely to have most impact.</p>

<p>Excellence</p> <p>Bladder cancer: diagnosis and management</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> - systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR werden durch Formulierungen wiedergegeben - The basic steps in the process of developing this guideline: <ul style="list-style-type: none"> o using the remit, define the scope which sets the inclusion/exclusion criteria of the guideline o forming the GDG o developing clinical questions o identifying the health economic priorities o developing the review protocol o systematically searching for the evidence o critically appraising the evidence o incorporating health economic evidence o distilling and synthesising the evidence and writing recommendations o agreeing the recommendations o structuring and writing the guideline o consultation and validation - Suchzeitraum <ul style="list-style-type: none"> o The Cochrane Library, Medline and Premedline (1946 onwards), Excerpta Medica (Embase) (1974 onwards), Web of Science (1899 onwards) and Social Sciences Citation Index (1956 onwards), Cinahl (1937 onwards), Allied & Complementary Medicine (AMED) (1985 onwards), and Psychinfo (1806 onwards) were searched in June 2014 <p>Wording of the recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> - 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm - 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients - 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient. <p>Freitext/ Empfehlungen/ Hinweise</p> <p>- <i>Vgl. auch Anlage : Behandlungsschema - Management of locally advanced or metastatic bladder cancer</i></p> <p>First-line chemotherapy</p> <p>Clinical question: What is the optimal first-line chemotherapy regimen for patients with incurable locally advanced or metastatic</p>
--	--

bladder cancer?

Offer a cisplatin-based chemotherapy regimen (such as cisplatin in combination with gemcitabine, or accelerated [high-dose] methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin [M-VAC] in combination with with granulocyte-colony stimulating factor [G-CSF]) to people with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer who are otherwise physically fit (have a performance status of 0 or 1) and have adequate renal function (typically defined as a glomerular filtration rate [GFR] of 60 ml/min/1.73 m² or more).

Galsky, MD et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology* 2012; 23(2): 406-410.

Bamias, A et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(2): 220-228.

Bellmunt, J et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80(10): 1966-1972.

Bellmunt, J et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(10): 1107-1113.

Dogliotti, L et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *European Urology* 2007; 52(1): 134-141.

Dreicer, R et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004; 100(8): 1639-1645.

Lorusso, V et al. Randomised, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncology Reports* 2005; 13(2): 283-287.

Sternberg, CN et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *Journal of Clinical Oncology* 2001a; 19(10): 2638-2646.

Sternberg, CN et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *European Journal of Cancer* 2006; 42(1): 50-54.

von der Maase, H et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(17): 3068-3077.

von der Maase, H et al. Long-term-survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(21): 4602-4608.

Offer carboplatin in combination with gemcitabine to people with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer with a performance status of 0 - 2, if a cisplatin-based chemotherapy regimen is unsuitable, for example because of performance status, inadequate renal function (typically defined as a GFR of less than 60 ml/min/1.73 m²) or comorbidity. Assess and discuss the risks and benefits with the person.

De Santis, M et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(2): 191-199.

Managing symptoms of locally advanced or metastatic bladder cancer

Bladder symptoms

- Offer palliative hypofractionated radiotherapy to people with symptoms of haematuria, dysuria, urinary frequency or nocturia caused by advanced bladder cancer that is unsuitable for potentially curative treatment

Loin pain or symptoms of renal failure

- Discuss treatment options with people who have locally advanced or metastatic bladder cancer with ureteric obstruction. Include:
 - Prognosis of their cancer and
 - Advantages and disadvantages of the treatment options, including best supportive care
- Consider percutaneous nephrostomy or retrograde stenting (if technically feasible) for people who need treatment to relieve pain, treat acute kidney injury or improve renal function before further treatment
- If percutaneous nephrostomy or retrograde stenting is not possible at the local hospital, discuss the options with a specialist urology MDT

Intractable haematuria

- Evaluate the cause of intractable bleeding with the local urology team
- Consider hypofractionated radiotherapy or embolisation
- If radiotherapy or embolisation are not suitable treatments, discuss further management with a specialist urology MDT

Intractable pelvic pain

- Evaluate the cause of pelvic pain with the local urology team
- Consider, in addition to best supportive care, one or more of the following to treat pelvic pain caused by incurable bladder cancer:
 - Hypofractionated radiotherapy if the person has not had pelvic radiotherapy
 - Nerve block
 - Palliative chemotherapy

Duchesne, GM et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000; 47(2): 379-388.

Second-line chemotherapy

Consider second-line chemotherapy with gemcitabine in combination with cisplatin, or accelerated (high-dose) M-VAC in combination with G-CSF for people with incurable locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer whose condition has progressed after first-line chemotherapy if:

- their renal function is adequate (typically defined as a GFR of 60 ml/min/1.73 m² or more) and
- they are otherwise physically fit (have an ECOG performance status of 0 or 1)

	<p>Consider second-line chemotherapy with carboplatin in combination with paclitaxel or gemcitabine For recommendations on vinflunine as second-line chemotherapy for people with incurable locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer, see NICE's technology appraisal guidance on vinflunine for the treatment of advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. For people having second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic bladder cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • carry out regular clinical and radiological monitoring and • actively manage symptoms of disease and treatment-related toxicity and • stop second-line chemotherapy if there is excessive toxicity or disease progression. <p>e in combination with paclitaxel; for people with incurable locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer for whom cisplatin-based chemotherapy is not suitable, or who choose not to have it.</p>
<p>Alberta Health Services, 2013 [1]. Muscle invasive and locally advanced/ metastatic bladder cancer</p>	<p>This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Members of the Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team include medical oncologists, radiation oncologists, urologists, nurses, pathologists, and pharmacists.</p> <p><u>Fragestellung:</u> What is the appropriate stage-specific treatment (i.e., surgery, systemic therapy, radiotherapy) for patients with bladder cancer?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2013 (The original guideline, which was developed in 2005 and updated in 2009, 2010, and 2011, was divided into two distinct documents during the 2013 update: a guideline on noninvasive bladder cancer and a guideline on muscle-invasive and locally advanced or unresectable/metastatic disease.)</p> <p>LoE und GoR: n.a., da bei den Empfehlungen keine LoE und GoR angegeben sind.</p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><i>Management of Stages T3, T4 and/or N1-3 M0</i></p> <p>Primary Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> – If surgery is abandoned because of unresectable N+ or T4b, the patient should be managed as for metastatic disease. <p><i>Management of Advanced Unresectable Metastatic Disease (T4b, N1-3, M1)</i></p>

Primary Therapy

- In patients who present with *de novo* metastatic disease or for those that develop metastatic disease after a definitive local therapy, the mainstay of treatment is systemic chemotherapy.
 - Sequential cisplatin and gemcitabine at the schedule described above, plus paclitaxel (80 mg/m² days 1 and 8), every 3 weeks.
 - Cisplatin in combination with gemcitabine is the primary chemotherapy combination at the dose and schedule described above; an alternative to cisplatin if clinically indicated is carboplatin in combination with gemcitabine; patients who respond should be treated for a maximum of six cycles.

Carteni, G, Dogliotti, L, Crucitta, E, et al. Phase II randomised trial of gemcitabine plus cisplatin and gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:384a.

Bamias, A, Mouloupoulos, LA, Koutras, A, et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Cancer 2006; 106:297.

- For patients with their bladder in situ, radiotherapy to the bladder either as a single modality therapy or combined with a platinum can be administered for (1) palliation in patient unable to receive chemotherapy or (2) in attempt to reduce the risk of local recurrence as an adjunct to systemic chemo-therapy in selected patients who wishes for aggressive treatment after discussion of lack of high level evidence in this area.
- Radiotherapy is of value in the management of symptomatic local disease and symptomatic metastases.

Bellmunt J, Orsola A, Maldonado X, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v134-6.

Second-line

- There is no phase III data to support recommending one agent over another.
- If patients treated with cisplatin (carboplatin) + gemcitabine relapse within six months, consider treating with agents not previously administered such as CMV or MVAC, depending on performance status, or single agents. If relapses are greater than six months, then the patient could be considered for re-treatment with original regimen or alternatively with CMV or MVAC.
- Paclitaxel in combination with a platinum agent could be considered as second line therapy.

Management of Stage T2a/b

70 mg/m² day 1 and gemcitabine, 1000-1250 mg/m² day 1 and 8 q 21 days); patients with contraindications to cisplatin should

proceed directly to definitive therapy, as the routine use of carboplatinum-based neoadjuvant combinations is not advised. [45-61] A CT scan of the abdomen and pelvis should precede cystectomy. In patients who have already undergone cystectomy, adjuvant cisplatinum-based combination chemotherapy (as above) should be offered. As most bladder cancer related deaths are due to systemic relapse, chemotherapy in either the adjuvant or neoadjuvant setting can be expected to improve overall survival and disease free survival.

45 Wallace, DM, Raghavan, D, Kelly, KA, et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatinum therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991; 67:608.

46 Martinez-Pineiro, JA, Gonzalez Martin, M, Arocena, F, et al. Neoadjuvant cisplatinum chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995; 153:964.

47 Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD005246.

48 Winquist, E, Kirchner, TS, Segal, R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004; 171:561.

49 Stockle, M, Wellek, S, Meyenburg, W, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urology* 1996; 48:868.

50 Schultz, P, Herr, HW, Zhang, ZF, et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994; 12:1394.

51 Neoadjuvant cisplatinum, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *International Collaboration of trialists. Lancet* 1999; 354:533.

52 Scher, HI, Yagoda, A, Herr, HW, et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatinum) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 1988; 139:470.

53 Hall, RR. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatinum, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:178a.

54 Freiha, F, Reese, J, Torti, F. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatinum, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 1996; 155:495.

55 Skinner, DG, Daniels, JR, Russell, CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 145:459.

56 Bajorin, DF. Plenary debate of randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC plus cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:17S

57 Grossman, HB, Natale, RB, Tangen, CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:859.

58 Cortesi, E. Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: A prospective randomized clinical trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:237.

59 Millikan, R, Dinney, C, Swanson, D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant m-vac versus cystectomy with both preoperative and postoperative m-vac. *J Clin Oncol* 2001; 19:4005.

60 Dotan, ZA, Bajorin, DF, Grossman, BH, et al. Optimal combined modality treatment improves outcome of locally advanced bladder cancer: analysis of SWOG 8710 (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:385s.

61 Malmstrom, PU, Rintala, E, Wahlqvist, R, et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996; 155:1903.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 23.06.2016**

#Suchschritt	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees
3	urotheli*:ti,ab,kw or "transitional":ti,ab,kw or "bladder":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	neoplasm* or cancer* or tumor* or tumour* or carcinom* (Word variations have been searched)
5	#3 and #4
6	#1 or #2 or #5
7	#6 Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 23.06.2016

#Suchschritt	Suchfrage
1	((urotheli*[Title/Abstract]) OR transitional[Title/Abstract]) OR bladder[Title/Abstract]
2	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
3	#1 OR #2
4	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies [Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
5	#3 AND #4
6	((("carcinoma, transitional cell/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, transitional cell/radiotherapy"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, transitional cell/surgery"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, transitional cell/therapy"[MeSH Terms]
7	((("urinary bladder neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "urinary bladder neoplasms/radiotherapy"[MeSH Terms]) OR "urinary bladder neoplasms/surgery"[MeSH Terms]) OR "urinary bladder neoplasms/therapy"[MeSH Terms]
8	#5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed [Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
10	(#9) Filters: Publication date from 2011/06/01 to 2016/06/23

Leitlinien in Medline (PubMed) am 23.06.2016

#Suchschritt	Suchfrage
1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms]
2	urinary bladder neoplasms[MeSH Terms]
3	((urotheli*[Title/Abstract]) OR transitional[Title/Abstract]) OR bladder[Title/Abstract]
4	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
5	#3 AND #4
6	#5 OR #2 OR #1
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
8	(#7) Filters: Publication date from 2011/06/01 to 2016/06/23

Literatur

1. **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team.** Muscle invasive and locally advanced/metastatic bladder cancer [online]. Edmonton (CAN): Cancer Control Alberta; 2013. [Zugriff: 27.06.2016]. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gu002-bladder.pdf>
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF).** Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Konsultationsfassung, Langversion; Stand 02.2016. [online]. Berlin (GER): 2016. [Zugriff: 27.06.2016]. (AWMF-Registernummer; Band 032 - 038OL). URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>.
3. **Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, et al.** Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol* 2016;34(16):1945-1952.
4. **National Collaborating Centre for Cancer.** Bladder Cancer: Diagnosis and Management [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: (NICE Guideline; Band NG2)]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/evidence/full-guideline-3744112>.
5. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Bladder Cancer [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 27.06.2016]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology; Band Version 2.2016). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
6. **Necchi A, Pond GR, Raggi D, Giannatempo P, Vogelzang NJ, Grivas P, et al.** Efficacy and Safety of Gemcitabine Plus Either Taxane or Carboplatin in the First-Line Setting of Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2016.
7. **Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, Giannatempo P, Mariani L, Galsky MD, et al.** Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(1):49-61.
8. **Shelley M, Cleves A, Wilt TJ, Mason M.** Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2011; (4):Cd008976. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008976.pub2/abstract>.
9. **Witjes JA, Comperat E, Cowan N, Gakis G, Lebet T, van der Heijden AG, et al.** Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2016. [Zugriff: 27.06.2016]. URL: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2015-v1.pdf>
10. **Wu XJ, Zhi Y, He P, Zhou XZ, Zheng J, Chen ZW, et al.** Comparison of single agent versus combined chemotherapy in previously treated patients with advanced urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:1535-1543.

Anlagen

Anlagen 1

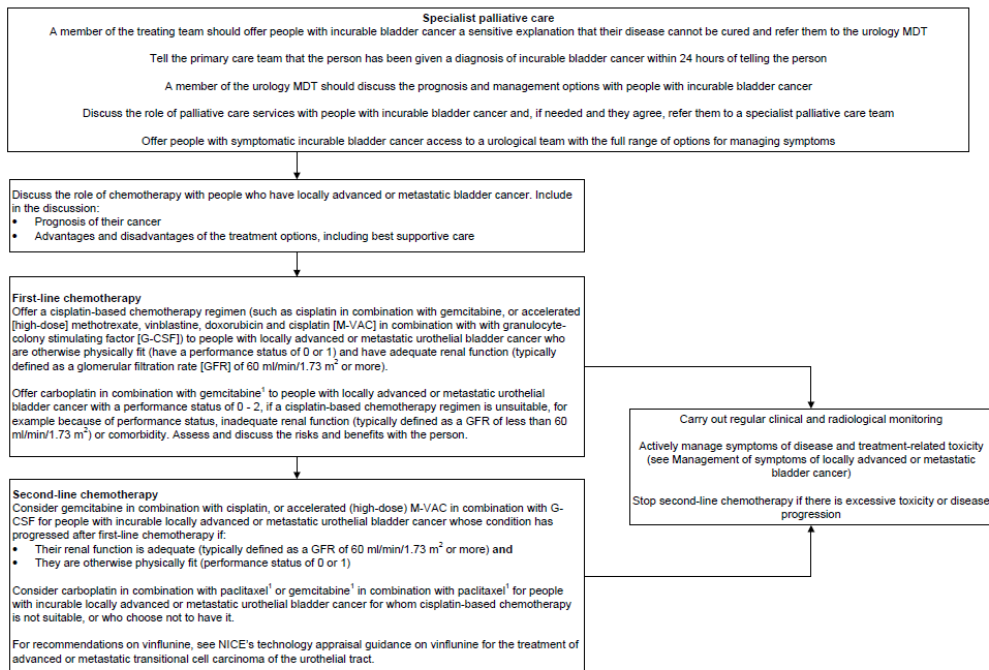
ASCO-Endorsement der EAU-Leitlinie (Milowsky et al., 2016)

EAU Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer Original Recommendations	ASCO Endorsement of EAU Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer Original Recommendations With Qualifying Statements (in bold italics)
<p>Chemotherapy</p> <p>Chemotherapy alone is not recommended as primary therapy for localized bladder cancer.</p>	<p>Chemotherapy alone is not recommended as primary therapy for localized bladder cancer.</p>
<p>Multimodality bladder-preserving treatment</p> <p>Surgical intervention or multimodality treatments are the preferred curative therapeutic approaches as they are more effective than radiotherapy alone.</p> <p>Multimodality treatment could be offered as an alternative in selected, well-informed and compliant patients, especially for whom cystectomy is not an option.</p>	<p>Neoadjuvant chemotherapy followed by radical cystectomy or bladder-preserving chemoradiotherapy treatments are the preferred curative therapeutic approaches as they are more effective than radiotherapy alone.</p> <p>Bladder-preserving multimodality treatment could be offered as an alternative to cystectomy in appropriately selected patients, and may be appropriate in some patients for whom cystectomy is not an option.</p>
Adjuvant Chemotherapy	
<p>Adjuvant cisplatin based combination chemotherapy may be offered to patients with pT3/4 and/or pN+ disease if no neoadjuvant chemotherapy has been given.</p>	<p>Adjuvant cisplatin based combination chemotherapy may be offered to patients with pT3/4 and/or pN+ disease if no neoadjuvant chemotherapy has been given.</p> <p>While neoadjuvant chemotherapy is recommended, adjuvant chemotherapy may be offered to high-risk patients who did not receive neoadjuvant treatment</p>
Metastatic Disease	
<p>First-line treatment for fit patients</p> <p>Use cisplatin-containing combination chemotherapy with GC, PCG, MVAC, preferably with G-CSF, or HD-MVAC with G-CSF.</p> <p>Carboplatin and nonplatinum combination chemotherapy is not recommended.</p>	<p>First-line treatment for fit patients: use cisplatin-containing combination chemotherapy with GC, MVAC, or HD-MVAC with G-CSF.</p> <p>Carboplatin and nonplatinum combination chemotherapy is not recommended.</p>
<p>First-line treatment in patients ineligible (unfit) for cisplatin</p> <p>Use carboplatin combination chemotherapy or single agents.</p> <p>For cisplatin-ineligible (unfit) patients, with PS2 or impaired renal function, as well as those with 0 or 1 poor Bajorin prognostic factors and impaired renal function, treatment with carboplatin-containing combination chemotherapy, preferably with gemcitabine/carboplatin is indicated.</p>	<p>Use carboplatin combination chemotherapy or single agents.</p> <p>For cisplatin-ineligible (unfit) patients, with PS2 or impaired renal function, as well as those with 0 or 1 poor Bajorin prognostic factors and impaired renal function, treatment with carboplatin-containing combination chemotherapy, preferably with gemcitabine/carboplatin is indicated.</p>
<p>Second-line treatment</p> <p>In patients progressing after platinum-based combination chemotherapy for metastatic disease, vinflunine should be offered. Alternatively, treatment within a clinical trial setting may be offered.</p>	<p>In patients progressing after platinum-based combination chemotherapy for metastatic disease, entry into a clinical trial is preferred. Alternatively, single-agent therapy may be offered (e.g. paclitaxel, docetaxel, or vinflunine where available).</p>
<p>Zoledronic acid or denosumab is recommended for treatment of bone metastases.</p>	<p>Zoledronic acid or denosumab may be offered for treatment of bone metastases</p>
Follow-Up	
<p>Local recurrence, poor prognosis: treatment should be individualized depending on the local extent of tumor</p> <p>Radiotherapy, chemotherapy and possibly surgery are options for treatment, either alone or in combination.</p>	<p>Radiotherapy, chemotherapy and possibly surgery are options for treatment, either alone or in combination.</p>
<p>Distant recurrence, poor prognosis</p> <p>Chemotherapy is the first option, and consider individualized cases for metastatectomy in case of unique metastasis site.</p>	<p>Chemotherapy is the first option, and consider individualized cases for metastatectomy when oligometastatic disease is present.</p>
<p>Secondary urethral tumor: staging and treatment should be done as for primary urethral tumor</p> <p>Local conservative treatment is possible for noninvasive tumor.</p> <p>Staging and treatment should be done as for primary urethral tumor. In isolated invasive disease, urethrectomy should be performed.</p> <p>Staging and treatment should be done as for primary urethral tumor. Urethral washes and cytology are not recommended.</p>	<p>Local conservative treatment is possible for noninvasive tumor.</p> <p>Staging and treatment should be done as for primary urethral tumor. In isolated invasive disease, urethrectomy should be performed.</p> <p>Staging and treatment should be done as for primary urethral tumour. Urethral washes and cytology should be considered in high-risk patients.</p>

Anlage 2

NICE-Leitlinie (2015)

Management of locally advanced or metastatic bladder cancer



¹ Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication (February 2015), this intervention did not have UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information