

IQWiG-Berichte – Nr. 575

**Atezolizumab
(Urothelkarzinom nach
Chemotherapie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-52
Version: 1.0
Stand: 22.12.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Atezolizumab (Urothelkarzinom nach Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.09.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-52

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Klaus Gossens
- Catharina Brockhaus
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Miriam Luhnen
- Cornelia Rüdiger
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Atezolizumab, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT02302807

Keywords: Atezolizumab, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT02302807

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	18
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	20
2.4.3 Ergebnisse	21
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	27
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	30
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	37
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	38
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	38
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	38
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	38
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	38
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	40
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	40
2.7.2.3.2 Studienpool	41
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	41
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	42
2.7.2.4.3	Ergebnisse	44
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	48
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	48
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	48
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	48
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	48
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	49
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	49
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	49
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	50
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	50
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	50
3	Kosten der Therapie	51
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	51
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	51
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	51
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	52
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	56
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).....	57
3.2.1	Behandlungsdauer	57
3.2.2	Verbrauch	57
3.2.3	Kosten.....	58
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	58
3.2.6	Versorgungsanteile	58

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	59
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	60
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	60
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	61
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	62
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
5	Literatur	65
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve zur IMvigor211-Studie.....	68
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen zur IMvigor211-Studie	69
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	75

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab	3
Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin.....	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin	16
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin	17
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin	18
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin..	19
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin	20
Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin.....	22
Tabelle 15: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin	28
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Vinflunin....	31
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.....	35
Tabelle 18: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	36
Tabelle 19: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	60
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	61
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	62
Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin	69
Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin	71
Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin.....	73

Tabelle 25: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin..... 74

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie IMvigor211
(Vinflunin-Population) – Datenschnitt 13.03.2017 68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IC	Immune Cell (Immunzelle)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie^c
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die oben genannten Therapieoptionen gleichermaßen für Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach einer platinbasierten adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie gelten.</p> <p>c: für Patientinnen und Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche infrage kommen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus den dargestellten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit Früh- sowie Spätrezidiv wählt er Vinflunin aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung liegt 1 relevante Studie (IMvigor211) vor.

Studienpool und Patientencharakteristika

Die Studie IMvigor211 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Behandlung mit Atezolizumab gegenüber einer Chemotherapie mit Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor mindestens eine platinhaltige Chemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms erhalten hatten. Dazu zählen auch Patientinnen und Patienten, die einen Progress innerhalb von 12 Monaten nach einer platinbasierten adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie zeigten. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen. Somit liegen keine Daten für Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 vor.

Insgesamt wurden 467 Patientinnen und Patienten in den Atezolizumab-Arm und 464 in den Chemotherapie-Arm der Studie randomisiert. Die Einteilung der Chemotherapie (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) erfolgte patientenindividuell durch einen Prüfarzt vor der Randomisierung. Für die vorliegende Bewertung sind nur diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, für die vor Randomisierung im Falle der Zuteilung in den Chemotherapie-Arm eine Behandlung mit Vinflunin festgelegt wurde. Im Atezolizumab-Arm waren dies 252 und im Chemotherapie-Arm 250 Patientinnen und Patienten.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen. Es waren keine Dosisanpassungen von Atezolizumab vorgesehen.

Während die Behandlung mit Vinflunin nach einer Progression abgebrochen wurde, war eine Fortführung der Atezolizumab-Therapie nach Progression erlaubt solange die Patientin oder der Patient nach prüfärztlicher Einschätzung von der Therapie profitierte. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms nach Progression war nicht erlaubt. Weitere Einschränkungen bezüglich der Folgetherapie nach Progression gab es nicht.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse.

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem für die Analyse zum Gesamtüberleben präspezifizierten Datenschnitt vom 13.03.2017. Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Die Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten dauert noch an.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung und potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt.

Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Die Gründe dafür umfassen abhängig vom Endpunkt informative Zensierung, mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung, unterschiedliche Behandlungs- und somit Beobachtungsdauern und fehlende Verblindung.

Zu den Endpunkten immunvermittelte UE sowie SUE sind keine verwertbaren bzw. gar keine Daten vorhanden.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials zunächst maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

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.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich für die Skalen **Schmerz, Dyspnoe, Appetitminderung** und **Diarrhö** jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Skalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für die 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. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Skalen **Übelkeit und Erbrechen** sowie **Schlaflosigkeit** liegen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Atezolizumab vor. Darüber hinaus zeigen beide Skalen Effektmodifikationen durch das Merkmal Anteil PD-L1-positiver Immunzellen in der Tumorbiopsie (IC PD-L1). Für Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (IC0 / 1) ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin. Für Patientinnen und Patienten mit hohem

IC PD-L1-Status (IC2 / 3) ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Atezolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Skala **Schlaflosigkeit** zeigt sich eine weitere Effektmodifikation durch das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn. Da diese Effektmodifikation jedoch nur bei diesem Endpunkt auftritt und keine Daten zur Untersuchung der Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen IC PD-L1-Status und Lebermetastasen zu diesem Endpunkt vorliegen, wird für den Endpunkt Schlaflosigkeit nur die Effektmodifikation durch IC PD-L1 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich für keinen der Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied. Daraus ergibt sich für alle Funktionsskalen bis auf die soziale Funktion jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Abbruch wegen UE liegen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab vor. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Spezifische UE

Immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte UE und immunvermittelte SUE liegen im Dossier keine verwertbaren oder gar keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Weitere spezifische UE

Für die weiteren Endpunkte zu ausgewählten spezifischen UE Obstipation, Neutropenie sowie febrile Neutropenie (alle CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab. Aufgrund der Größe der Effekte, die sich nicht

allein durch Störgrößeneinflüsse erklären, wird die Ergebnissicherheit zu diesen Endpunkten trotz des hohen Verzerrungspotenzials als hoch eingestuft. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Für die spezifischen UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Pneumonitis ergeben sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Für das spezifische UE Schleimhautentzündung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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.

In der vorliegenden Bewertung 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.

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.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab.

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie ^c	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie^d 	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die oben genannten Therapieoptionen gleichermaßen für Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach einer platinbasierten adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie gelten.</p> <p>c: Die der Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie schloss Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.</p> <p>d: für Patientinnen und Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche infrage kommen</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie^c
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die oben genannten Therapieoptionen gleichermaßen für Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach einer platinbasierten adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie gelten.</p> <p>c: für Patientinnen und Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche infrage kommen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus den dargestellten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit Früh- sowie Spätrezidiv wählt er Vinflunin aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atezolizumab (Stand zum 31.07.2017)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 05.07.2017)
- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 13.07.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 04.10.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
IMvigor211	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IMvigor211	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Progression während oder nach mindestens einer platinbasierten Chemotherapie, ECOG-PS 0 oder 1 mit einer Lebenserwartung von ≥ 12 Monaten	Atezolizumab (N = 467) Chemotherapie ^b (N = 464) Davon relevante ausgewertete Teilpopulation: Atezolizumab (n = 252) Vinflunin (n = 250)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 28 Tage ▪ Behandlung: bis Progression (bzw. für Atezolizumab darüber hinaus solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von Behandlung profitiert) oder Auftreten inakzeptabler Toxizitäten ▪ Nachbeobachtung: bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie 	198 Studienzentren in Australien, Belgien, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowenien, Spanien, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 01/2015–laufend (finaler Datenschnitt für das Gesamtüberleben: 13.03.2017)	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Chemotherapie umfasste Vinflunin oder Docetaxel oder Paclitaxel</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie	Intervention	Vergleich
IMvigor211	<p>Atezolizumab 1200 mg i. v. alle 3 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisreduktion erlaubt ▪ Dosisverzögerung für bis zu 42 Tage bei anhaltenden UE erlaubt ▪ Dosisverzögerung > 42 Tage führt zu Therapieabbruch 	<p>Vinflunin i. v. alle 3 Wochen zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 320 mg/m² KOF für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre alt mit ECOG-PS von 0 ▪ 280 mg/m² KOF für Patientinnen und Patienten ≥ 75 bis < 80 Jahre alt mit ECOG-PS von 1, CrCl ≥ 40 bis ≤ 60 ml/min oder nach Bestrahlung des Beckenbereichs^a ▪ 250 mg/m² KOF für Patientinnen und Patienten ≥ 80 Jahre alt mit CrCl ≥ 30 bis < 40 ml/min
Vor- und Begleitbehandlung		
<p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens eine platinbasierte Chemotherapie für inoperables, fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab: Prämedikation erst ab Zyklus ≥ 2 erlaubt ▪ Vinflunin: Obstipationsprophylaxe (Laxantien, diätetische Maßnahmen) ▪ Behandlung infusionsbedingter Reaktionen ▪ Kortikosteroide zur Behandlung von UE ▪ palliative Strahlentherapie oder lokale Behandlung (Strahlentherapie und / oder Operation) von maximal 3 Läsionen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapien ▪ Atezolizumab: <ul style="list-style-type: none"> ▫ traditionelle pflanzliche Arzneimittel, RANKL-Inhibitoren, immunmodulatorische oder immunsuppressive Arzneimittel ▫ G-CSF Behandlung ▪ Vinflunin: CYP3A4-Inhibitoren und Herzfrequenz beeinflussende Wirkstoffe 		
<p>a: Für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS von 1 oder nach Bestrahlung des Beckenbereichs betrug die Dosis zu Studienbeginn 280 mg/m² KOF. Sofern während Zyklus 1 keine hämatologische Toxizität auftrat, welche zu einer Verzögerung der Behandlung oder einer Dosisreduktion führte, wurde die Dosis in die folgenden Zyklen auf 320 mg/m² KOF erhöht.</p> <p>CYP: Cytochrom P450 Leberenzym; CrCl: Kreatinin Klärungsrate, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor; KOF: Körperoberfläche; RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Die Studie IMvigor211 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Behandlung mit Atezolizumab gegenüber einer Chemotherapie mit Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor mindestens eine platinhaltige Chemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms erhalten hatten. Dazu zählen auch Patientinnen und Patienten, die einen Progress innerhalb von 12 Monaten nach einer platinbasierten adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie zeigten. Der Allgemeinzustand der Patientinnen

und Patienten sollte entsprechend Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen. Somit liegen keine Daten für Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 vor.

Insgesamt wurden 467 Patientinnen und Patienten in den Atezolizumab-Arm und 464 in den Chemotherapie-Arm der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Art der Chemotherapie (Vinflunin vs. Taxane [Paclitaxel oder Docetaxel]), den Anteil an Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) positiver Immunzellen (IC) in der Tumorbiopsie (IC0 / 1 vs. IC2 / 3), Anzahl (0 vs. 1 / 2 / 3) an Risikofaktoren (Zeit seit letzter Chemotherapie [< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate], ECOG-PS [0 vs. ≥ 1], Hämoglobin [< 10 mg/dl vs. ≥ 10 mg/dl]) sowie Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein). Die Einteilung der Chemotherapie (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) erfolgte patientenindividuell durch einen Prüfarzt vor der Randomisierung. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit Taxanen behandelt werden sollten, war auf 40 % beschränkt. Für die vorliegende Bewertung sind nur diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, für die vor Randomisierung im Falle der Zuteilung in den Chemotherapie-Arm eine Behandlung mit Vinflunin festgelegt wurde. Im Atezolizumab-Arm waren dies 252 und im Chemotherapie-Arm 250 Patientinnen und Patienten.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entsprach den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen [3,4]. Es waren keine Dosisanpassungen von Atezolizumab vorgesehen. Absetzen der Medikation aufgrund anhaltender unerwünschter Ereignisse (UE) von länger als 42 Tagen führte zum Therapieabbruch.

Während die Behandlung mit Vinflunin nach einer Progression abgebrochen wurde, war eine Fortführung der Atezolizumab-Therapie nach Progression erlaubt solange die Patientin oder der Patient nach prüfärztlicher Einschätzung von der Therapie profitierte. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms nach Progression war nicht erlaubt. Weitere Einschränkungen bezüglich der Folgetherapie nach Progression gab es nicht. Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in der Vinflunin-Population welche Folgetherapie erhielten, präsentiert der pU nicht. Bezogen auf die Gesamtpopulation erhielten 23 % der Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm und 25 % im Chemotherapie-Arm eine Folgetherapie. In beiden Armen war eine Chemotherapie die häufigste Folgetherapie: 22 % im Atezolizumab-Arm und 20 % im Chemotherapie-Arm. Obwohl ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms nicht erlaubt war, haben im Atezolizumab-Arm jeweils etwa 5 % der Patientinnen und Patienten Vinflunin bzw. Docetaxel und ca. 8 % Paclitaxel als Folgetherapie erhalten. Im Chemotherapie-Arm erhielten 3 % der Patientinnen und Patienten Atezolizumab als Folgetherapie.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE.

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem für die Analyse zum Gesamtüberleben präspezifizierten Datenschnitt vom 13.03.2017. Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Die Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten dauert noch an.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
IMvigor211	
Mortalität	
Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ alle 3 Monate bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik ^a)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Zyklus 2 jeweils am ersten Tag (\pm 3 Tage) eines jedes Zyklus ($\hat{=}$ 21 Tage) oder innerhalb 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Zyklus 2 jeweils am ersten Tag (\pm 3 Tage) eines jedes Zyklus ($\hat{=}$ 21 Tage) oder innerhalb 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bis einschließlich Protokoll Version 4 (21.09.2015) wurden alle Endpunkte zu Nebenwirkungen bis 90 Tage nach letzter Dosis erhoben. ▪ Ab Protokoll Version 5 (08.03.2016) wurden UE, schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Abbruch wegen UE bis 30 Tage und SUE oder UE von besonderem Interesse bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation erhoben.
a: gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens b: gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Die Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben war bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie geplant.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität war die Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation geplant.

Gemäß der ersten 4 Versionen des Studienprotokolls sollten alle Endpunkte zu Nebenwirkungen bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation erhoben werden. Mit Studienprotokollversion 5 wurde die Nachbeobachtungsdauer für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen, mit Ausnahme schwerwiegender UE (SUE) oder UE von besonderem Interesse, auf 30 Tage herabgesetzt (siehe dazu auch Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind somit systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie	Atezolizumab	Vinflunin
Charakteristika		
Kategorie		
IMvigor211	N ^a = 252	N ^a = 250
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (10)	66 (9)
Geschlecht [w / m], %	25 / 75	22 / 78
ECOG-PS, n (%)		
0	112 (44,4)	108 (43,2)
1	140 (55,6)	142 (56,8)
Zeit seit vorangegangener Chemotherapie < 3 Monate, n (%)		
ja	80 (31,7)	80 (32,0)
nein	172 (68,3)	170 (68,0)
ethnische Gruppe, n (%)		
asiatisch	19 (7,5)	22 (8,8)
schwarz / afroamerikanisch	0 (0)	1 (0,4)
weiß	196 (77,8)	182 (72,8)
unbekannt	37 (14,7)	45 (18,0)
Raucherstatus, n (%)		
aktiver Raucher	29 (11,5)	36 (14,5)
früherer Raucher	143 (56,7)	142 (57,3)
IC PD-L1-Status ^b		
IC2 / 3	63 (25,0)	65 (26,0)
IC1	110 (43,7)	97 (38,8)
IC0	79 (31,3)	88 (35,2)
Lebermetastasen, n (%)		
ja	86 (34,1)	86 (34,4)
nein	166 (65,9)	164 (65,6)
Hämoglobin < 10 g/dl, n (%)		
ja	39 (15,5)	38 (15,2)
nein	213 (84,5)	212 (84,8)
Therapieabbruch, n (%)	213 (84,5) ^c	234 (93,6) ^c
Studienabbruch, n (%)	182 (72,2) ^d	196 (78,4) ^d
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Anteil PD-L1-positiver Immunzellen in Tumorbiopsie < 1 % (IC0), ≥ 1 % bis < 5 % (IC1), ≥ 5 % bis < 10 % (IC2), ≥ 10 % (IC3)</p> <p>c: Anteil an Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Progression die Therapie abbrachen n (%): Atezolizumab-Arm 180 (71,4) vs. Vinflunin 157 (62,8)</p> <p>d: Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen das Versterben als Grund für den Studienabbruch angegeben war, n (%): Atezolizumab-Arm 177 (70,2) vs. Vinflunin-Arm 184 (73,6)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; IC: Immunzellen; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten geeignet für Vinflunin Therapie; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den Gruppen der IMvigor211-Studie sind hinreichend ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt und zu etwa 3 Viertel männlich und weiß. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 1 und für knapp 70 % lag die letzte Chemotherapie ≥ 3 Monate zurück. 1 Drittel der Patientinnen und Patienten hatte zu Studieneinschluss Lebermetastasen und etwa 15 % hatte einen Hämoglobinwert unter 10 g/dl.

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 abbrachen. 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.

Die Studienabbrüche lagen in beiden Behandlungsgruppen bei über 70 %: im Atezolizumab-Arm bei 72 % und im Vinflunin-Arm bei 78 %. Hauptgrund für einen Abbruch der Studienteilnahme war das Versterben der Patientinnen und Patienten. Der Anteil verstorbener Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm lag bei 70 % und der im Vinflunin-Arm bei 74 %.

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie	Atezolizumab	Vinflunin
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
IMvigor211	N = 247 ^a	N = 242 ^a
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	3,0 [0; 24]	2,1 [0; 23]
Mittelwert (SD)	5,3 (5,7)	3,5 (4,1)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	k. A. ^b	k. A. ^b
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen ^c	k. A.	k. A.
a: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben b: Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben zur Gesamtpopulation: Atezolizumab Median [Min; Max]: 17,3 [0; 24,5] vs. Chemotherapie 17,4 [0; 24,4] c: Ab Protokoll Version 5 (08.03.2016) wurden UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE bis 30 Tage und SUE oder UE von besonderem Interesse bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation erhoben. k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Die Behandlungsdauer im Vinflunin-Arm ist etwa 1 Drittel kürzer als im Atezolizumab-Arm. Dies liegt an den Unterschieden in den Studien- sowie Therapieabbrüchen im Verlauf der Studie.

Im Dossier liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern einzelner Endpunkte vor. Es ist davon auszugehen, dass die Unterschiede in den Behandlungsdauern bei den Endpunkten, deren Beobachtungszeitpunkte an die Dauer der Therapie gekoppelt sind, zu Unterschieden in den Beobachtungsdauern führen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
IMvigor211	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die IMvigor211-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)
 - SUE
 - Abbruch wegen UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^a)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 ^b)	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	SUE	Abbruch wegen UE	Immunvermittelte UE ^c	Immunvermittelte SUE	Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Obstipation, febrile Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE), Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Pneumonitis (PT, SUE)	Schleimhautentzündung (PT, UE)	
IMvigor211	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	- ^e	ja	ja	ja	ja	ja	

a: gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens
 b: gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens
 c: definiert als UE, die zur Kontrolle den Einsatz von Kortikosteroiden erforderte und keine klare Ätiologie aufwies
 d: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung
 e: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; PT: bevorzugter Begriff;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^a)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 ^b)	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	SUE	Abbruch wegen UE	Immunvermittelte UE ^c	Immunvermittelte SUE	Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Obstipation, febrile Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE), Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Pneumonitis (PT, SUE)	Schleimhautentzündung (PT, UE)	
IMvigor211	N	N	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^e	H ^{e, f}	H ^d	– ^g	– ^h	H ^{f, i}	H ^e	H ⁱ	H ^{f, i}	H ^{d, e}	
<p>a: gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens b: gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens c: definiert als UE, die zur Kontrolle den Einsatz von Kortikosteroiden erforderte und keine klare Ätiologie aufwies d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung e: hoher Anteil potenziell informativer Zensurierung f: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist möglich, weil die präsentierten Ergebnisse (Erhebung bis 30 Tage nach Therapieabbruch) von dem a priori geplanten Erhebungszeitraum (bis 90 Tage nach Therapieabbruch) abweichen. g: keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung h: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden i: großer Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Atezolizumab-Arm (3 Monate) und dem Vinflunin-Arm (2,1 Monate) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>															

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung und potenziell informativer Zensurierung als hoch eingeschätzt. Auch der pU schätzt das Verzerrungspotenzial zu diesen Endpunkten als hoch ein, begründet dies jedoch anders (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Die Gründe dafür umfassen abhängig vom Endpunkt informative Zensierung, mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung, unterschiedliche Behandlungs- und somit Beobachtungsdauern und fehlende Verblindung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Diese Einschätzung stimmt für den Endpunkt Abbruch wegen UE mit der Einschätzung des pU überein. Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE schätzt der pU abweichend das Verzerrungspotenzial als niedrig ein.

Zu den Endpunkten immunvermittelte UE sowie SUE sind keine verwertbaren bzw. gar keine Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkte Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials zunächst maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Atezolizumab mit Vinflunin bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach cisplatinhaltiger Therapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für binäre Endpunkte, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden die Effektschätzung und das zugehörige Konfidenzintervall mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen erstellt. Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben befinden sich in Anhang A. Zu den übrigen mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunkten liegen im Dossier keine Kaplan-Meier-Kurven vor. Ergebnisse zu häufigen UE sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie 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
IMvigor211					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Datenschnitt 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					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – 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
Schmerz	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					
globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) – 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

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin (Fortsetzung)

Studie 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
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 verwertbare 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

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin (Fortsetzung)

<p>a: berechnet nach Brookmeyer-Crowley-Methode</p> <p>b: sofern nicht anders angegeben, berechnet per Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Status, Vorhandensein von Lebermetastasen und Anzahl an Risikofaktoren</p> <p>c: stratifizierter log-Rank Test</p> <p>d: Zeit bis zu Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>e: berechnet per unstratifiziertem Cox-Modell</p> <p>f: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [5])</p> <p>g: definiert als UE, die zur Kontrolle den Einsatz von Kortikosteroiden erforderte und keine klare Ätiologie aufwies</p> <p>h: Operationalisierung der Gesamtraten der immunvermittelte UE ist ungeeignet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Angaben zu immunvermittelten SUE fehlen.</p> <p>i: eigene Berechnung</p> <p>j: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>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</p>
--

Mortalität

Gesamtüberleben

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.

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.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich für die Skalen **Schmerz**, **Dyspnoe**, **Appetitminderung** und **Diarrhö** jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Skalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die 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

(siehe Abschnitt 2.5.1). Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht für den Endpunkt Obstipation von der Einschätzung des pU ab, der für diese Skala einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Für die Skalen **Übelkeit und Erbrechen** sowie **Schlaflosigkeit** liegen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Atezolizumab vor. Darüber hinaus zeigen beide Skalen Effektmodifikationen durch das Merkmal Anteil PD-L1-positiver Immunzellen in der Tumorbiopsie (IC PD-L1). Für Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (IC0 / 1) ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin (siehe Tabelle 15). Für Patientinnen und Patienten mit hohem IC PD-L1-Status (IC2 / 3) ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Atezolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Skala **Schlaflosigkeit** zeigt sich eine weitere Effektmodifikation durch das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn. Da diese Effektmodifikation jedoch nur bei diesem Endpunkt auftritt und keine Daten zur Untersuchung der Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen IC PD-L1-Status und Lebermetastasen zu diesem Endpunkt vorliegen, wird für den Endpunkt Schlaflosigkeit nur die Effektmodifikation durch IC PD-L1 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Der pU betrachtet zu diesen Endpunkten keine Subgruppenergebnisse und leitet für die Skala Übelkeit und Erbrechen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab. Für die Skala Schlaflosigkeit leitet der pU keinen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich für keinen der Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied. Daraus ergibt sich für alle Funktionsskalen bis auf die soziale Funktion jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe Tabelle 15). Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Der pU betrachtet keine Subgruppenergebnisse und leitet basierend auf seinen Auswertungen keinen Zusatznutzen ab.

Nebenwirkungen

schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Abbruch wegen UE liegen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab vor. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Endpunkte jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Spezifische UE

Immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte UE und immunvermittelte SUE liegen im Dossier keine verwertbaren oder gar keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Der pU geht auf die immunvermittelten UE im Dossier nur deskriptiv ein und zieht diese Daten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Weitere spezifische UE

Für die weiteren Endpunkte zu ausgewählten spezifischen UE Obstipation, Neutropenie sowie febrile Neutropenie (alle CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab. Aufgrund der Größe der Effekte, die sich nicht allein durch Störgrößeneinflüsse erklären, wird die Ergebnissicherheit zu diesen Endpunkten trotz des hohen Verzerrungspotenzials als hoch eingestuft. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Der pU leitet für diese Endpunkte ebenfalls einen geringeren Schaden ab, geht jedoch nicht auf die Aussagewahrscheinlichkeit der einzelnen Endpunkte ein.

Für die spezifischen UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Pneumonitis ergeben sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Der pU betrachtet diese Endpunkte in seinen Auswertungen nicht.

Für das spezifische UE Schleimhautentzündung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Der pU leitet für diesen Endpunkt ebenfalls einen geringeren Schaden ab, geht jedoch nicht auf die Aussagewahrscheinlichkeit des Endpunktes ein.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende a priori spezifizierten Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)
- IC PD-L1-Status (IC0 / 1 vs. IC2 / 3)
- Anzahl an Risikofaktoren (0 vs. 1 / 2 / 3)
- Hämoglobin (< 10 g/dl vs. ≥ 10 g/dl)
- Zeit seit letzter Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)
- Lebermetastasen (ja vs. nein)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen lediglich Subgruppendaten zu den Effektmodifikatoren Geschlecht und Alter für die relevante Population vor.

Tabelle 15 zeigt die Subgruppenergebnisse von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie	Atezolizumab		Vinflunin		Atezolizumab vs. Vinflunin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
IMvigor211						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung^c						
Übelkeit und Erbrechen						
IC PD-L1-Status ^e						
IC0 / 1	177	5,8 [3,5; 8,5] 80 (45,2)	172	2,2 [1,6; 3,4] 89 (51,7)	0,62 [0,46; 0,85]	0,003
IC2 / 3	61	2,2 [1,4; n. b.] 31 (50,8)	58	9,9 [2,1; n. b.] 22 (37,9)	1,43 [0,82; 2,50]	0,207
					Interaktion:	0,023 ^d
Schlaflosigkeit						
IC PD-L1-Status ^e						
IC0 / 1	177	4,2 [3,5; 6,7] 83 (46,9)	172	2,1 [1,5; 2,9] 94 (54,7)	0,62 [0,45; 0,84]	0,002
IC2 / 3	61	3,5 [1,5; 12,6] 32 (52,5)	58	4,4 [3,5; n. b.] 23 (39,7)	1,41 [0,82; 2,43]	0,213
					Interaktion:	0,007 ^d
Lebermetastasen						
ja	70	2,1 [1,5; 6,2] 34 (48,6)	65	4,0 [1,8; n. b.] 26 (40,0)	1,23 [0,73; 2,06]	0,444
nein	168	4,9 [3,5; 7,9] 81 (48,2)	165	2,8 [1,7; 3,5] 91 (55,2)	0,66 [0,49; 0,90]	0,008
					Interaktion:	0,049 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung^c						
soziale Funktion						
Geschlecht						
weiblich	59	1,4 [0,9; 2,1] 42 (71,2)	46	1,4 [1,4; 3,4] 30 (65,2)	1,40 [0,86; 2,29]	0,174
männlich	179	2,8 [2,1; 5,4] 101 (56,4)	183	1,4 [1,4; 1,9] 105 (57,4)	0,69 [0,52; 0,92]	0,011
					Interaktion:	0,022 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin (Fortsetzung)

<p>a: berechnet per unstratifiziertem Cox-Modell b: berechnet per unstratifiziertem Log-Rank Test c: Zeit bis zu Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert d: p-Wert aus Likelihood Ratio Test e: Anteil PD-L1-positiver Immunzellen in Tumorbiopsie < 1 % (IC0), ≥ 1 % bis < 5 % (IC1), ≥ 5 % bis < 10 % (IC2), ≥ 10 % (IC3)</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30, IC: Immunzellen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>
--

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Skalen **Übelkeit und Erbrechen** sowie **Schlaflosigkeit** liegen jeweils Effektmodifikationen durch das Merkmal IC PD-L1-Status. Für beide Skalen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab für Patientinnen und Patienten mit geringem IC PD-L1-Status (IC0 / 1). Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin. Patientinnen und Patienten mit hohem IC PD-L1-Status (IC2 / 3) zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Atezolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Skala **Schlaflosigkeit** zeigt sich eine weitere Effektmodifikation durch das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn. Da diese Effektmodifikation jedoch nur bei diesem einem Endpunkt auftritt und keine Daten zur Untersuchung der Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen IC PD-L1-Status und Lebermetastasen zu diesem Endpunkt vorliegen, wird für diesen Endpunkt nur die Effektmodifikation IC PD-L1-Status zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Der pU betrachtet keine Subgruppenergebnisse und leitet für die Skala Übelkeit und Erbrechen für die gesamte Zielpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab. Für die Skala Schlaflosigkeit leitet der pU keinen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich für die Skala soziale Funktion eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Frauen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Der pU betrachtet keine Subgruppenergebnisse und leitet basierend auf seinen Auswertungen keinen Zusatznutzen ab.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 dargestellte Datenlage ergibt Hinweise auf oder Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden von Atezolizumab gegenüber Vinflunin, aber auch Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Atezolizumab gegenüber Vinflunin bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Bestimmung der Endpunktkategorie für Endpunkte zur Symptomatik und Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung wie folgt begründet.

Für die Endpunkte zur Symptomatik des EORTC QLQ-C30 geht aus dem Dossier nicht hervor, dass es sich um schwere oder schwerwiegende Symptome handelt. Diese Endpunkte werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Diese Einordnung weicht für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation von der Einschätzung des pU ab, der diese Endpunkte als schwer / schwerwiegend einstuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Vinflunin

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab vs. Vinflunin Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	9,2 vs. 8,3 Monate HR: 0,97 [0,78; 1,19]; p = 0,752	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
Fatigue	1,4 vs. 1,0 Monate HR: 0,80 [0,64; 1,00]; p = 0,049	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00^d$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen IC PD-L1-Status		
IC0 / 1	5,8 vs. 2,2 Monate HR: 0,62 [0,46; 0,85]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
IC2 / 3	2,2 vs. 9,9 Monate HR: 1,43 [0,82; 2,50]; p = 0,207	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	2,1 vs. 1,8 Monate HR: 0,98 [0,76; 1,25]; p = 0,848	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	3,5 vs. 3,7 Monate HR: 0,96 [0,73; 1,27]; p = 0,774	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit IC PD-L1-Status		
IC0 / 1	4,2 vs. 2,1 Monate HR: 0,62 [0,45; 0,84]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
IC2 / 3	3,5 vs. 4,4 Monate HR: 1,41 [0,82; 2,43]; p = 0,213	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitminderung	2,1 vs. 1,9 Monate HR: 0,99 [0,76; 1,28]; p = 0,924	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Vinflunin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab vs. Vinflunin Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Obstipation	4,2 vs. 1,9 Monate HR: 0,73 [0,55; 0,96]; p = 0,023	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00^d$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	6,2 vs. 4,9 Monate HR: 0,87 [0,65; 1,18]; p = 0,375	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
globaler Gesundheitsstatus	2,2 vs. 1,8 Monate HR: 0,92 [0,71; 1,18]; p = 0,503	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	2,1 vs. 1,7 Monate HR: 0,95 [0,75; 1,22]; p = 0,699	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	1,8 vs. 1,4 Monate HR: 0,85 [0,67; 1,08]; p = 0,180	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	4,6 vs. 4,2 Monate HR: 0,90 [0,68; 1,20]; p = 0,484	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	2,8 vs. 2,3 Monate HR: 0,88 [0,68; 1,15]; p = 0,352	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion		
Geschlecht		
weiblich	1,4 vs. 1,4 Monate HR: 1,40 [0,86; 2,29]; p = 0,174	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
männlich	2,8 vs. 1,4 Monate HR: 0,69 [0,52; 0,92]; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Vinflunin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab vs. Vinflunin Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A. vs. k. A. HR: 0,57 [0,45; 0,72]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
SUE	k. A. vs. k. A. HR: 0,58 [0,45; 0,76]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UE	8,9 % vs. 15,7 % RR: 0,57 [0,35; 0,93]; p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 \leq KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
spezifische UE		
immunvermittelte UE	keine verwertbaren Daten vorhanden ^f	
immunvermittelte SUE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^f	
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	5,7 % vs. 0,4 % RR: 13,72 [1,82; 103,50]; RR: 0,07 [0,01; 0,55] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Obstipation (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A. vs. k. A. HR: 0,09 [0,02; 0,38]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^g	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	0 % vs. 15,7 % RR: 0,01 [0,00; 0,21]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^g	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A. vs. k. A. HR: 0,04 [0,01; 0,32]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^g	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)	4 % vs. 0 % RR: 9,80 [1,26; 75,95]; RR: 0,10 [0,01; 0,79] ^e ; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Vinflunin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab vs. Vinflunin Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Pneumonitis (SUE)	1,6 % vs. 0 % RR: – ^h ; p = 0,048 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Schleimhautentzündung	k. A. vs. k. A. HR: 0,28 [0,15; 0,55]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: Zeit bis zu Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>d: Ein höherer Nutzen ist nicht belegt, da der Effekt nur geringfügig ist.</p> <p>e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f: Operationalisierung der Gesamtraten der immunvermittelten UE ist ungeeignet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Immunvermittelte SUE werden nicht dargestellt.</p> <p>g: Die Ergebnissicherheit wird als hoch angesehen, weil die Beobachtung eines derart großen Effekts nicht allein aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten und potenziell informativer Zensierungen erklärbar ist.</p> <p>h: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>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; IC: Immunzellen; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ IC0 / 1: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ IC0 / 1: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ soziale Funktion (EORTC QLQ-C30): <ul style="list-style-type: none"> ▫ männlich: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ SUE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Abbruch wegen UE: Anhaltspunkt für geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ spezifische UE: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (darunter Obstipation, Neutropenie, febrile Neutropenie [alle CTCAE-Grad ≥ 3] – Ausmaß: jeweils erheblich) 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich (darunter immunvermittelte UE [CTCAE-Grad ≥ 3] – Ausmaß: erheblich; Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [SUE] – Ausmaß: beträchtlich; Pneumonitis [SUE] – Ausmaß: nicht quantifizierbar)
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifisches UE (Schleimhautentzündung): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	
Für immunvermittelte UE und immunvermittelte SUE liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Ergebnisse vor.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

In der vorliegenden Bewertung 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.

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.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie ^c	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 –12 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin oder ▪ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie^d 	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die oben genannten Therapieoptionen gleichermaßen für Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach einer platinbasierten adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie gelten.</p> <p>c: Die der Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie schloss Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.</p> <p>d: für Patientinnen und Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche infrage kommen</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Atezolizumab ableitet (siehe Abschnitt 2.7.2.8.2).

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Chugai Pharmaceutical. A phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer after failure with platinum-containing chemotherapy [IMvigor211] [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. [Zugriff: 19.10.2017]. URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142739>.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer after failure with platinum-containing chemotherapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 19.10.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003231-19.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer after failure with platinum-containing chemotherapy: study GO29294; protocol [unveröffentlicht]. 2016.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer after failure with platinum-containing chemotherapy (IMvigor211): study GO29294 ; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Hoffmann-La Roche. A study of atezolizumab compared with chemotherapy in participants with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer [IMvigor211]: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.08.2017 [Zugriff: 19.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302807>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Vinflunin als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA, welcher als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate) Vinflunin festgelegt hat und für die Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate) Vinflunin oder eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie als Therapieoption benannt hat.

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist angemessen.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Fragstellung

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist, ob für die Behandlung mit Atezolizumab als Monotherapie in der zugelassenen Dosierung im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin besteht.

Die Fragestellung des pU ist adäquat.

Einschlusskriterien

Die vom pU in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.2) festgelegten Einschlusskriterien hinsichtlich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Studientyp sowie Studiendauer sind geeignet, relevante Studien zu identifizieren. Eine Kommentierung der vom pU gewählten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Diese Methodik ist adäquat.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, das Studiendesign der eingeschlossenen randomisierten Studie (RCT) gemäß den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) darzustellen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt, welche Merkmale er zur Charakterisierung der Patientinnen und Patienten der eingeschlossenen Studie IMvigor211 heranzieht. Diese Merkmale sind zur Beschreibung der Population adäquat.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzustufen sind.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 erläutert.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 C in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist diese Methodik und die Auswahl der Faktoren adäquat.

Bei den beschriebenen Faktoren für die Endpunkte zur Symptomatik, Lebensqualität und Verträglichkeit handelt es sich nicht um methodische Faktoren, sondern um verschiedene Patientenpopulationen. Eine Begründung wird hierfür nicht gegeben.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 C in Abschnitt 4.2.5.5 keine Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Aus den in Modul 4 C in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Ergebnissen zu den Subgruppenanalysen geht hervor, dass der Test auf Interaktion mittels Likelihood Ratio Test durchgeführt wurde. Dem Vorgehen wird gefolgt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Die Suchstrategien in MEDLINE sowie Embase wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

Der pU hat die Suche mit einem Suchblock zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom stark eingeschränkt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise werden Publikationen [7-9] aus systematischen Übersichten zur selben Indikation nicht gefunden, obwohl die Publikationen in diesen Datenbanken indexiert sind.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach platinbasierter Chemotherapie umfasst die RCT IMvigor211. Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab geeignet und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber von Vinflunin schließt der pU die Studie IMvigor211 ein. Das Studiendesign und die Population der Studie sind nachvollziehbar beschrieben.

Eine Beschreibung der eingeschlossenen Studie findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der IMvigor211-Studie als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Er begründet seine Einschätzung damit, dass die Studie vorwiegend kaukasische Patientinnen und Patienten einschloss und vorwiegend in westlichen Industrieländern durchgeführt wurde. Des Weiteren entsprechen die demografischen Charakteristika der Studienpopulation denen deutscher Patientinnen und Patienten. Der pU geht außerdem davon aus, dass wie in der Studie IMvigor211 die Behandlung mit Vinflunin bei Krankheitsprogression und erhöhter Toxizität abgebrochen wird.

Weitere Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 C (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE sind vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) stuft der pU aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch ein. Diese Einstufung ist im Wesentlichen sachgerecht. Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) beurteilt der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig. Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen in der Nutzenbewertung als hoch eingestuft. Über die vom pU bewerteten Endpunkte hinaus wurden zusätzlich Endpunkte zu immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und spezifischen UE (Obstipation, febrile Neutropenie, Neutropenie, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Pneumonitis, sowie Schleimhautentzündung) für die Bewertung herangezogen. Für diese Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet. Die Begründung für die getroffene Einschätzung

der zusätzlich herangezogenen Endpunkte, sowie Abweichungen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials durch den pU werden im Folgenden genauer erläutert.

Ein sehr hoher Anteil an Patienten bricht, maßgeblich aufgrund der Krankheitsprogression, die Behandlung und dadurch anschließend auch die Beobachtung ab. Darüber hinaus gibt es zwischen den Therapiearmen Unterschiede in den Gründen für einen Therapieabbruch (Krankheitsprogression: Atezolizumab-Arm 71,4 % vs. Vinflunin-Arm 62,8 %; Abbruch wegen UE: Atezolizumab-Arm 10 % vs. Vinflunin-Arm 16 %; Entscheidung des Arztes: Atezolizumab-Arm 0 % vs. Vinflunin-Arm 5,6 %; Entscheidung des Patienten: Atezolizumab-Arm 3,2 % vs. Vinflunin-Arm 9,2 %). Daher liegen – mit Ausnahme des Gesamtüberlebens – für alle Endpunkte unvollständige Beobachtungen vor, für die sich die Anteile der jeweiligen Abbruchgründe zwischen den Therapiearmen unterscheiden. Hierdurch kann es zu Verzerrungen kommen. Für die Endpunkte immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Neutropenie, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, sowie Pneumonitis liegt ein großer Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Atezolizumab-Arm (3 Monate) und dem Vinflunin-Arm (2,1 Monate) vor. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch eingestuft.

Die Beobachtungszeit für die Überlebenszeitanalysen der Endpunkte Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30), SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Obstipation, febrile Neutropenie und Schleimhautentzündung wird durch die Krankheitsprogression gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Krankheitsprogression und diesen Endpunkten, sowie den unterschiedlichen Anteilen der sonstigen Abbruchgründe in den beiden Therapiearmen, liegen wahrscheinlich Zensierungen vor, die für die Analyse informativ sind. Bei einem Verhältnis der Behandlungszeit des Vinflunin-Arms gegenüber der des Atezolizumab-Arms von 70 % ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Kaplan-Maier-Kurven und Angaben zur medianen Zeit bis zum Eintreten des zu messenden Ereignisses fehlen. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell verletzt. Somit wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch eingestuft.

Darüber hinaus liegen für die Endpunkte SUE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Pneumonitis ausschließlich Ergebnisse vor, welche bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe erhoben wurden. Der Erhebungszeitraum im Anschluss an die Studienmedikation wurde jedoch für diese Endpunkte a priori mit 90 Tagen angegeben. Eine Begründung für die alleinige Darstellung des kürzeren Beobachtungszeitraums fehlt. Aus diesem Grund ist für diese Endpunkte eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung möglich.

Die vom pU bereits in seiner Bewertung des Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität

(Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) und Abbruch wegen UE berücksichtigte fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, gilt ebenfalls für den zusätzlich berücksichtigten Endpunkt Schleimhautentzündung.

Das Verzerrungspotenzial für die ebenfalls relevanten Endpunkte immunvermittelte UE und immunvermittelte SUE wird nicht bewertet, weil für diese Endpunkte keine geeignete Operationalisierung oder gar keine Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. Daten zu Gesamtüberleben werden in der IMvigor211-Studie für den Zeitraum Tag der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache erfasst.

Der pU zieht in seinen Analysen zur Ableitung des Zusatznutzens zum Gesamtüberleben auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation heran. Die Gesamtpopulation umfasst zusätzlich zu Vinflunin-behandelten Patientinnen und Patienten auch solche, die mit Taxanen (Docetaxel, Paclitaxel) behandelt wurden. Der pU liefert jedoch keine Begründung, die eine Verwendung der Daten zur Gesamtpopulation rechtfertigen würde (siehe auch Abschnitt 2.7.2.2). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher nur die Daten zur Vinflunin-Population betrachtet.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Das PFS wurde in der IMvigor211-Studie definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Bestimmung der Progression erfolgte gemäß RECIST 1.1-Kriterien und somit basierend auf bildgebenden Verfahren und nicht auf eine vom Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Das PFS in der vorliegenden Operationalisierung ist somit nicht patientenrelevant. Dieser Endpunkt wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR): nicht eingeschlossen

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.

- Symptomatik nach EORTC QLQ-C30: eingeschlossen

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus), die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird [10]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der krebsspezifische Fragebogen EORTC CLQ-C30 ist validiert und wird für die Darstellung der Symptomatik (Symptomskalen) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen) herangezogen [11].

Der pU präsentiert Responderanalysen zu den jeweiligen Symptomskalen für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Dabei handelt es sich um ein etabliertes Responsekriterium [12].

Für die Endpunkte zur Symptomatik geht aus den vom pU eingereichten Daten nicht hervor, welcher Schweregradkategorie die jeweiligen Endpunkte zuzuordnen sind. Der pU gibt an, Endpunkte zur Symptomatik dann als schwerwiegend einzuordnen, wenn sich statistisch signifikante Unterschiede in korrespondierenden Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigten. Er stuft entsprechend diesem Vorgehen die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation als schwer / schwerwiegend ein.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Unterschiede in Endpunkten zu Nebenwirkungen erlauben keine Aussage über die Schweregradkategorie der entsprechenden Symptomendpunkte. Davon unabhängig geht aus den Studiendaten hervor, dass die zu den jeweiligen Symptomen korrespondierenden UE nur zu einem geringen Anteil schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) oder SUE waren. Die Endpunkte zur Symptomatik werden den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen zugeordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe oben).

Entsprechend der Auswahl zur Symptomatik, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die präsentierten Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Der pU präsentiert Ereigniszeitanalysen und relative Risiken der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Abbruch wegen UE. Dem Studienprotokoll nach sollten SUE bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation erhoben werden. Ein Abgleich der Daten zu SUE in der Gesamtpopulation im Modul 4 des Dossiers und im Studienbericht zeigt jedoch, dass lediglich Daten zu SUE für den Zeitraum bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation präsentiert werden. Eine Begründung dafür gibt der pU nicht (siehe dazu auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

- spezifische UE: eingeschlossen
 - immunvermittelte UE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte SUE: eingeschlossen

Der pU stellt im Dossier lediglich für die Gesamtrate der immunvermittelten UE einen Effektschätzer samt Konfidenzintervall dar, Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis sowie zugehörige Kaplan-Meier-Kurven und Ereigniszahlen fehlen. Angaben zu schweren immunvermittelten UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und zu immunvermittelten SUE fehlen vollständig. Einzelne immunvermittelte UE stellt der pU nur deskriptiv dar. In den Unterlagen der Studie finden sich nur Angaben zu den Häufigkeiten der relevanten Ereignisse. Ereigniszeitanalysen zu immunvermittelten UE sowie Angaben zu immunvermittelten SUE zur relevanten Teilpopulation fehlen in den Studienunterlagen jedoch.

In der IMvigor211-Studie sind immunvermittelte UE definiert als UE, die zur Behandlung den Einsatz systemischer Kortikosteroide erforderten und keine klare Ätiologie aufzeigen. Dies beinhaltet auch die vom pU präspezifizierten UE vom besonderem Interesse, welche mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden. Die vom pU 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nur die Gesamtrate der immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) herangezogen, da ein Einsatz systemischer Kortikosteroide zur Behandlung der meisten immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) empfohlen

wird und somit davon ausgegangen werden kann, dass diese UE durch die vorliegende Operationalisierung nahezu vollständig erfasst wurden [13].

- UE mit Unterschied ≥ 5 Prozentpunkte zwischen den Behandlungsgruppen: nicht eingeschlossen

Der pU präsentiert unter weiteren Untersuchungen zu den Nebenwirkungen eine Liste an spezifischen UE sortiert nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Begriffe (PT) des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), deren Ereignisse sich um ≥ 5 Prozentpunkte zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden.

Obwohl die vom pU gewählte Operationalisierung die UE, deren Inzidenzunterschied ≥ 5 Prozentpunkte zwischen den Behandlungsgruppen beträgt, umfassend wiedergibt, werden UE mit einer Inzidenz von $< 5\%$ nicht vollständig berücksichtigt. Deshalb wird diese Darstellung der UE für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Stattdessen wird die weitere Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UE ausgewählt:

- Obstipation (PT; CTCAE-Grad ≥ 3)
- Neutropenie (PT; CTCAE-Grad ≥ 3)
- febrile Neutropenie (PT; CTCAE-Grad ≥ 3)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; als Systemorganklasse (SOC)
- Pneumonitis (PT)
- Schleimhautentzündung (PT)

Die vom pU identifizierten spezifischen UE (UE mit Inzidenzunterschieden von ≥ 5 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen) stimmen teilweise mit der Auswahl in der vorliegenden Nutzenbewertung überein.

Kommentare zu Ergebnissen

Obwohl der pU zu allen relevanten Endpunktkategorien Ereigniszeitanalysen präsentiert, sind die Informationen nicht zu allen Endpunkten vollständig. So fehlen zu allen Endpunkten zu Nebenwirkungen Kaplan-Meier-Kurven, mediane Zeiten bis zum Auftreten des beobachteten Ereignisses sowie Informationen zu Zensierungen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Vielzahl größtenteils a priori definierter Subgruppenmerkmale. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende betrachtet:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)
- IC PD-L1-Status (IC0 / 1 vs. IC2 / 3)
- Anzahl an Risikofaktoren (0 vs. 1 / 2 / 3)
- Hämoglobin (< 10 g/dl vs. ≥ 10 g/dl)
- Zeit seit letzter Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)
- Lebermetastasen (ja vs. nein)

Von diesen ausgewählten Subgruppenmerkmalen waren für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen lediglich Daten zu den Subgruppenmerkmalen Alter und Geschlecht verfügbar. Zu den Endpunkten immunvermittelte SUE sowie immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine Subgruppenanalysen vor. Wo notwendig, wurden die Berechnungen des pU durch eigene Berechnungen ergänzt.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beurteilt die Aussagekraft der Nachweise anhand einer Richtlinie der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) und kommt zu dem Schluss, dass die Ergebnissicherheit der IMvigor211-Studie insgesamt hoch sei und somit einen Hinweis rechtfertigen würde [14].

Die Einschätzung des pU bezüglich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird geteilt. Allerdings wird dem pU in seiner Beurteilung zu endpunktspezifischen Verzerrungspotenzialen sowie zur Relevanz einzelner Endpunkte nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU gibt an zur Bewertung von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die in der Studie Vinflunin bekommen sollten, heranzuziehen. Die Gesamtpopulation der Studie soll zusätzlich zur Bestätigung des Ergebnisses herangezogen werden. Insgesamt leitet der pU für die Zielpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Atezolizumab gegenüber Vinflunin ab. Dabei basiert der pU seine Einschätzung auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zum Gesamtüberleben, der sich aber allein in der Gesamtpopulation der Studie zeigt, einen beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzen bei Endpunkten zum Tumoransprechen und einen geringen Zusatznutzen zur Symptomatik sowie einen erheblichen Zusatznutzen bezüglich der Nebenwirkungen. Der pU zieht Subgruppenergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz, Schweregrad und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Urothelkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Atezolizumab als Monotherapie wird angewendet

- bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie
oder
- bei Erwachsenen, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden [4] (Erstlinientherapie).

Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung ist lediglich die 1. Patientengruppe.

Der pU geht davon aus, dass die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten Urothelkarzinom im Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) umfasst.

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA entsprechend unterteilt sich die Zielpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit davon, ob nach der vorherigen platinhaltigen Chemotherapie ein Frührezidiv (≤ 6 Monate) oder ein Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate) auftritt. Diese Unterteilung der Zielpopulation nimmt der pU nicht vor. Weiterhin macht der G-BA im Beratungsgespräch mit Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv differenzierte Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abhängigkeit davon, ob diese für eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie infrage kommen oder nicht.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den großen Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie. Laut pU bestehen die Behandlungsziele insbesondere in einer Verlängerung der Überlebenszeit, einer Verbesserung der Verträglichkeit der Therapie und einer Erhaltung der Lebensqualität.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten. Er argumentiert, dass Mortalitätsdaten für die Schätzung der Zielpopulation geeignet sind aufgrund des rasch fortschreitenden Krankheitsverlaufs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium und der kurzen Restlebenszeit. Der pU zieht die jeweiligen Angaben für Karzinome der Harnorgane heran, ohne die Zielpopulation auf Urothelkarzinome einzuschränken. Des Weiteren geht er davon aus, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende eine Progression erlitten haben, direkt in die Zweitlinientherapie fallen und somit für das vorliegende Anwendungsgebiet zu berücksichtigen sind.

Schritt 1) Anzahl der durch Karzinome der Harnorgane bedingten Sterbefälle

Der pU prognostiziert im 1. Schritt die Anzahl der Sterbefälle für das Jahr 2018 in Deutschland, die durch Karzinome der Harnorgane bedingt sind. Dafür berechnet er basierend auf den Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Jahre 2012 bis 2014 [15,16] jeweils das arithmetische Mittel der alters- und geschlechtsspezifischen rohen Mortalitätsraten bedingt durch Tumore des Nierenbeckens (C65 gemäß International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 [ICD-10]), des Harnleiters (ICD-10 C66), der Harnblase (ICD-10 C67) und der Harnröhre (ICD-10 C68.0). Unter der Annahme, dass die Raten in den folgenden Jahren konstant bleiben, überträgt er diese auf die jeweiligen alters- und geschlechtsspezifischen Bevölkerungszahlen gemäß der 13. Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1) des Statistischen Bundesamtes [17] und ermittelt so eine Gesamtzahl von 6821 durch Karzinome der Harnorgane bedingte Sterbefälle im Jahr 2018.

Schritt 2) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen der Harnorgane

Im 2. Schritt leitet der pU von den zuvor ermittelten Sterbefällen die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen der Harnorgane ab. Basierend auf Daten des Tumorregisters München für die Diagnosejahrgänge 1988 bis 2014 [18-20] geht der pU davon aus, dass das relative mediane Überleben bei Karzinomen der Harnorgane im UICC-Stadium IV rund 1 Jahr beträgt. Daher trifft er die Annahme, dass sich alle Verstorbenen im Vorjahr in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befunden haben. Somit geht der pU von 6821 Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom der Harnorgane im Jahr 2017 aus.

Schritt 3) Berücksichtigung von Langzeitüberlebenden

Laut pU könnte das Heranziehen der Sterbefälle aus dem Jahr 2018 zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen, da dabei Langzeitüberlebende unberücksichtigt bleiben. Daher korrigiert er die in Schritt 2) ermittelte Patientenzahl nach oben. Dazu verweist der pU auf die relative 10-Jahres-Überlebensrate bezogen auf Stadium IV des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) von 11,5 % laut einer der zuvor zitierten Auswertungen des Tumorregisters

München [20]. Er bildet einen Korrekturfaktor von 1,1 ($100 / [100 - 11,5]$) für die Harnblasenkarzinome. Da für die weiteren betrachteten Tumorlokalisationen die entsprechenden Angaben nicht verfügbar sind und diese laut pU bezogen auf die in Schritt 1) ermittelten Sterbefälle der Karzinome der Harnorgane zusammen nur 4,4 % ausmachen, vernachlässigt er die Langzeitüberlebenden dieser Lokalisationen bei der Korrektur. Insgesamt berechnet der pU unter Anwendung eines Korrekturfaktors von 1,0956 ($95,6 \% * 1,1 + 4,4 \%$) eine Anzahl von 7473 Patientinnen und Patienten in diesem Schritt.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium IV

Der pU geht davon aus, dass ein Teil der in Schritt 1 ermittelten Patientinnen und Patienten in einem früheren Stadium als im UICC-Stadium IV verstorben ist. Um diese von den weiteren Berechnungen auszuschließen, korrigiert er die Patientenpopulation nach unten. Für die Anteilsbestimmung zieht der pU eine Auswertung der Universität Basel heran, die 367 Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom zwischen den Jahren 1967 bis 1995 postmortal auf das Vorliegen von Metastasen untersuchte [21]. Auf Basis der Angaben in der Publikation von Wallmeroth et al. 1999 zur Häufigkeit von Metastasen bei den einzelnen Tumorstadien berechnet der pU, dass sich 78,47 % der verstorbenen Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium IV befunden haben. Dementsprechend reduziert er die Zielpopulation auf 5866 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten mit einer platinhaltigen Erstlinientherapie

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer platinhaltigen Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium entnimmt der pU einer Publikation zu einer internationalen retrospektiven Untersuchung [22]. In dieser Studie wurden in den Jahren 2006 bis 2011 Daten von Patientinnen und Patienten mit mindestens muskelinvasivem Urothelkarzinom erfasst und ausgewertet. Auf Basis der darin eingeschlossenen 1077 Personen mit Metastasen, die eine Behandlung mit Cisplatin oder Carboplatin in der Erstlinie erhalten haben, geht der pU von einem Anteil von 56,3 % mit einer platinhaltigen Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium aus. In der vorliegenden Berechnung entspricht dies 3303 Patientinnen und Patienten.

Schritt 6) Patientinnen und Patienten mit Progression nach Erstlinientherapie

Der pU geht weiterhin davon aus, dass 62,64 % bis 64 % dieser Patientinnen und Patienten eine Progression nach der Erstlinientherapie erleiden. Für die Berechnung dieses Anteils entnimmt er zunächst einem Cochrane-Review Angaben zur medianen Zeit bis zur Krankheitsprogression nach platinhaltiger Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase [23]. Laut eigenen Berechnungen des pU auf Grundlage dieser Publikation trat eine Krankheitsprogression im Median (gewichtet nach Studiengröße) nach 7,9 Monaten auf.

Anschließend entnimmt der pU Angaben zum relativen Überleben nach 8 Monaten den Auswertungen des Tumorregisters München für die Lokalisationen Nierenbecken, Harnleiter

und Harnblase [18-20]. Den Mittelwert hieraus setzt er für die Harnröhrenkarzinome an. Bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten der einzelnen Lokalisationen ergibt sich laut pU somit ein Anteil von 62,64 %, der die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression überlebt und somit für eine Zweitlinientherapie mit Atezolizumab infrage kommt. Zudem entnimmt der pU einem Qualitätsbericht des Tumorzentrums Land Brandenburg [24] eine relative Überlebensrate von 64 % nach 8 Monaten für Harnblasenkarzinome im UICC-Stadium IV.

Auf Basis dieser vom pU ermittelten Anteilsspanne ergibt sich eine Anzahl von 2069 bis 2114 Patientinnen und Patienten.

Schritt 7) Patientinnen und Patienten in Zweitlinientherapie

Laut pU sind für die Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die im Anschluss an eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie zur Behandlung eines früheren Stadiums innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende eine Progression erlitten haben und sich somit in der Zweitlinientherapie befinden.

Um diese Patientengruppe zu bestimmen, ermittelt der pU zunächst eine Anzahl von 14 670 Neuerkrankten mit Karzinomen der Harnorgane, die sich bei Diagnosestellung nicht im UICC-Stadium IV befinden. Hierfür legt er einerseits das jeweilige arithmetische Mittel der Neuerkrankungsfälle der Jahre 2011 bis 2013 laut RKI [15,16] und andererseits die Stadienverteilung bei Diagnosestellung gemäß Tumorregister München [18-20] zugrunde. Da für das Harnröhrenkarzinom laut pU keine Angaben zur Stadienverteilung der Neuerkrankten vorliegen, verwendet er hierfür wieder den Mittelwert der Lokalisationen Nierenbecken, Harnleiter und Harnblase.

Auf Grundlage einer Auswertung eines amerikanischen Krebsregisters zu Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom [25] geht der pU davon aus, dass ein Anteil von 39,8 % (Angabe für 2010) eine perioperative Chemotherapie erhält. Für diese geht er weiterhin davon aus, dass 13,26 % nach 12 Monaten nicht tumorfrei sind und somit direkt in die Zweitlinie fallen. Den Anteil von 13,26 % bestimmt der pU in mehreren Schritten: Zunächst nimmt er an, dass 17 % derjenigen ohne eine perioperative Chemotherapie 12 Monate nach einer radikalen Zystektomie nicht tumorfrei sind. Zur Begründung verweist der pU auf eine deutsche retrospektive Beobachtungsstudie, in der der Krankheitsverlauf nach radikaler Zystektomie an 1100 Patientinnen und Patienten, die weder eine neoadjuvante noch adjuvante Therapie erhalten hatten, untersucht wurde [26]. Mit Verweis auf die Angabe in der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom, dass die relative Risikoreduktion für den Tod durch ein Harnblasenkarzinom durch eine neoadjuvante Chemotherapie 22 % beträgt [27], ermittelt der pU anschließend den Anteil von 13,26 % ($17\% - [17\% * 22\%]$) für die Patientinnen und Patienten, die 12 Monate nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie nicht tumorfrei sind.

Bezogen auf die 14 670 Neuerkrankten ergeben sich laut pU demnach jährlich 774 Patientinnen und Patienten, die nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende behandlungsbedürftig sind und somit in die Zweitlinientherapie fallen.

Indem er diese zu der in Schritt 6) berechneten Patientenpopulation (2069 bis 2114) addiert, ermittelt der pU eine Anzahl von 2843 bis 2888 Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom und Progression nach einer platinhaltigen Erstlinientherapie.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,2 % ermittelt der pU eine Anzahl von 2451 bis 2489 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Außerdem führen einige der vom pU herangezogenen Quellen zu Unsicherheit. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt.

Zu Schritt 1)

Der pU vernachlässigt bei seinen Berechnungen, dass nicht alle Karzinome der Harnorgane vom Urothel ausgehen und somit Urothelkarzinome sind. Dies führt zu einer Überschätzung der vom pU als Grundlage der Berechnung angesetzten Population.

Zu Schritt 4)

Der pU nimmt an, dass sich Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom [4] im Stadium IV nach UICC-Klassifikation befinden. Hieraus ergibt sich eine Unterschätzung, da auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom zur Zielpopulation gehören. Dies umfasst z. B. Patientinnen und Patienten im Stadium III und gegebenenfalls sogar im Stadium II nach UICC.

Zudem ist die Übertragbarkeit des herangezogenen Anteils auf die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland sowie die zu bestimmende Zielpopulation fraglich. Einerseits weist die herangezogene Quelle [21] eine mangelnde Aktualität auf. Andererseits umfasst die Auswertung lediglich Personen, die an einem Harnblasenkarzinom verstorben sind.

Zu Schritt 5)

Den hier ermittelten Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Erstlinientherapie entnimmt der pU einer Publikation zu Ergebnissen einer internationalen Registerstudie [22]. Die Vollständigkeit und Repräsentativität des Registers sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich.

Zu Schritt 7)

Der pU erweitert die Zielpopulation in diesem Schritt um Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Erkrankungsstadium diagnostiziert wurden, innerhalb von 12 Monaten nach einer perioperativen Chemotherapie eine Progression erleiden, und somit in die Zweitlinientherapie fallen. Dieses Vorgehen führt tendenziell zu einer Überschätzung. Es ist davon auszugehen, dass die in Schritt 1) ermittelte Anzahl der Verstorbenen auch Patientinnen und Patienten umfasst, die im Anschluss an eine Krankheitsprogression in ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium verstorben sind.

Zudem ist die in diesem Schritt ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in Zweitlinientherapie mit Unsicherheit verbunden. Zum einen ist unklar, inwiefern der Anteil mit einer perioperativen Chemotherapie, den der pU einem amerikanischen Krebsregister [25] für das Jahr 2010 entnimmt, auf die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland übertragbar ist. Zum anderen ist nicht nachvollziehbar, warum der pU zur Ermittlung des Progressionsanteils die relative Risikoreduktion für den Tod anstelle der Risikoreduktion für ein Progressionsereignis heranzieht.

Fazit

Insgesamt ist bei der vom pU berechneten Zielpopulation tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. 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.

Eine weitere Aufteilung der Zielpopulation nach Auftreten eines Frührezidivs (≤ 6 Monate) oder eines Spätrezidivs (> 6 bis 12 Monate) nach der vorherigen platinhaltigen Chemotherapie gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nimmt der pU nicht vor.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schreibt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bis zum Jahr 2022 fort. Dabei geht er von konstanten altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Mortalitätsraten aus, für die er die jeweiligen Mittelwerte der Jahre 2012 bis 2014 zugrunde legt. Es ergibt sich ein geringfügiger Anstieg der Zielpopulation aufgrund demografischer Veränderungen.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):
 - Vinflunin
- für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate):
 - Vinflunin oder
 - eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche infrage kommen)

Der pU stellt im Dossier lediglich die Kosten von Vinflunin dar. Die Kosten einer erneuten cisplatinbasierten Chemotherapie werden vom pU vernachlässigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Monotherapie mit Atezolizumab und Vinflunin entsprechen den Fachinformationen [3,4].

Atezolizumab wird gemäß Fachinformation alle 3 Wochen mit einer Dosierung von 1200 mg verabreicht [4]. Der pU geht von einer Behandlungsdauer von 17 Tagen pro Jahr aus.

Die Gabe von Vinflunin erfolgt gemäß Fachinformation alle 3 Wochen mit einer Dosierung von 320 mg pro m² Körperoberfläche (KOF). Der pU nimmt ebenfalls eine Behandlungsdauer von 17 Tagen pro Jahr an [3].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [3,4].

Der Verbrauch von Vinflunin richtet sich nach der KOF. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die geschlechtsspezifischen Körpermaße für Erwachsene gemäß der aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [28]. Unter Berücksichtigung des Geschlechterverhältnisses in der Zielpopulation ermittelt der pU eine durchschnittliche KOF von 1,94 m² und somit einen Verbrauch von 650 mg Vinflunin pro Behandlungstag inklusive Verwurf. Dieser Verbrauch ergibt sich ebenfalls,

wenn in den Berechnungen die ungewichteten durchschnittlichen Körpermaße Erwachsener angesetzt werden.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2017 (Atezolizumab) beziehungsweise 15.07.2017 (Vinflunin) wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt für Atezolizumab und Vinflunin korrekt den Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Für Vinflunin setzt der pU überdies Kosten einer ausführlichen hämatologischen Untersuchung sowie regelmäßige Herzfunktionsprüfungen an. Die Kosten eines Elektrokardiogramms (EKG), die der pU für die Herzfunktionsprüfungen ansetzt, sind jedoch im Rahmen der fachärztlichen Grundversorgung nicht separat berechnungsfähig.

Der pU vernachlässigt die weiteren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Es können bei beiden Therapien zusätzliche Abrechnungsziffern gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) angesetzt werden. Dazu zählt beispielsweise die Überwachung der Schilddrüsen- und Leberfunktion bei Atezolizumab. Für die Infusionstherapie könnten ebenfalls entsprechende EBM-Positionen abgerechnet werden. Auch die für Vinflunin gemäß Fachinformation vorgesehene Begleitmedikation mit Laxantien setzt der pU nicht an [3].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten von Atezolizumab beziffert der pU mit 103 025,78 € Davon entfallen 101 818,78 € auf die Arzneimittelkosten und 1207,00 € auf die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Angaben sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Vinflunin gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 67 985,04 € an. Davon fallen 66 446,20 € für die Arzneimittelkosten, 1377,00 € für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Diese Angaben sind ebenfalls plausibel. Die Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Vinflunin beziffert der pU mit 161,84 € Einerseits sind die angesetzten Kosten eines EKG im Rahmen der fachärztlichen Grundversorgung nicht separat berechnungsfähig. Andererseits vernachlässigt der pU auch für Vinflunin weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund der Dynamik in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms eine belastbare Abschätzung der zukünftigen Versorgungsanteile von Atezolizumab nicht möglich sei.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation stellen tendenziell eine Überschätzung dar. Einerseits schränkt der pU die Zielpopulation nicht auf Urothelkarzinome ein. Andererseits können Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression in ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium bei der Herleitung der Zielpopulation doppelt erfasst werden.

Eine weitere Aufteilung der Zielpopulation nach Auftreten eines Frührezidivs (≤ 6 Monate) oder eines Spätrezidivs (> 6 bis 12 Monate) gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nimmt der pU nicht vor.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowie den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Atezolizumab und Vinflunin plausibel. Für Vinflunin sind die angesetzten Kosten eines EKG im Rahmen der fachärztlichen Grundversorgung nicht berechnungsfähig. Der pU vernachlässigt zudem weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Atezolizumab als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet erwachsener Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die bereits vorher eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie ^c	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie^d 	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die oben genannten Therapieoptionen gleichermaßen für Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach einer platinbasierten adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie gelten.</p> <p>c: Die der Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie schloss Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.</p> <p>d: für Patientinnen und Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche infrage kommen</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Atezolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	2451–2489	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. Eine weitere Aufteilung der Zielpopulation nach Auftreten eines Früh- oder Spätrezidivs gemäß den Vorgaben des G-BA nimmt der pU nicht vor.
	davon mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)	keine Angabe	
	mit einem Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate)	keine Angabe	
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Atezolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	103 025,78 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowie den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Vinflunin		67 985,04 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowie den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die angesetzten Kosten eines EKG sind im Rahmen der fachärztlichen Grundversorgung nicht separat berechnungsfähig. Der pU vernachlässigt zudem weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie ^d		keine Angabe	Die Kosten einer erneuten cisplatinbasierten Chemotherapie werden vom pU vernachlässigt.
<p>a: Angaben des pU b: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe. c: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen und den Kosten gemäß Hilfstaxe. d: für Patientinnen und Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche infrage kommen EKG: Elektrokardiogramm; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Atezolizumab darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1.200 mg, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Initialdosis muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. Eine versäumte geplante Dosis ist so schnell wie möglich nachzuholen. Das Anwendungsschema muss so angepasst werden, dass ein dreiwöchiges Intervall zwischen den Dosen eingehalten wird. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen unter der Therapie mit Atezolizumab müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. In der Fachinformation sind spezifische Information zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten, ebenso zum Umgang mit Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von Nebenwirkungen.

Atezolizumab sollte bei UC Patienten, die für keinerlei Chemotherapie geeignet sind, nach sorgfältiger Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Vorsicht eingesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung

Kühl lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, den Inhalt vor Licht zu schützen. Atezolizumab muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden. Nicht schütteln. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- *Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen.*
- *Patientenpass.“*

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Pierre Fabre Pharma. Fachinformation Javlor 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2014 [Zugriff: 18.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Roche Registration. Fachinformation Tecentriq (Atezolizumab). 09.2017.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
7. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. 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): 2171-2177.
8. 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): 1192-1198.
9. 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): 278-283.
10. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd Edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
11. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.

12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
13. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4): iv119-iv142.
14. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study: CHMP/EWP/2330/99 [online]. 2001 [Zugriff: 20.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
15. 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: 3.11.2016 [online]. [Zugriff: 13.01.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html.
16. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Mortalität des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnblase (C67): nach Altersgruppen und Geschlecht; Datenstand: 3.11.2016 [online]. [Zugriff: 13.01.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; aktualisierte Rechnung auf Basis 2013 [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 01.11.2016]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
18. Tumorregister München. Spezielle Auswertung Survival ICD-10 C66 Uretertumor [online]. 2016 [Zugriff: 24.02.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
19. Tumorregister München. Spezielle Auswertung Survival ICD-10 C65 Nierenbeckentumor [online]. 2016 [Zugriff: 24.02.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
20. Tumorregister München. Spezielle Auswertung Survival: ICD-10 C67 Blasenkarzinom [online]. 2016 [Zugriff: 24.02.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
21. 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.

22. Galsky MD, Chowdhury S, Bellmunt J, Wong YN, 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(15 Suppl): 4525.
23. Shelley M, Cleves A, Wilt TJ, Mason M. Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (4): CD008976.
24. Tumorzentrum Land Brandenburg. Qualitätsbericht 2013: Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister. Cottbus: Tumorzentrum Land Brandenburg; 2014. URL: [http://www.tumorzentrum-brandenburg.de/PWP/\(S\(t1igfiteksibchv43xzr0xzr\)\)/uploads/Sachbericht_2013.pdf](http://www.tumorzentrum-brandenburg.de/PWP/(S(t1igfiteksibchv43xzr0xzr))/uploads/Sachbericht_2013.pdf).
25. 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): 165-170.
26. 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* 2012; 61(5): 1039-1047.
27. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: Langversion 1.1; AWMF-Registernummer: 032/038OL [online]. 09.2016 [Zugriff: 05.08.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>.
28. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve zur IMvigor211-Studie

Endpunkt: Gesamtüberleben

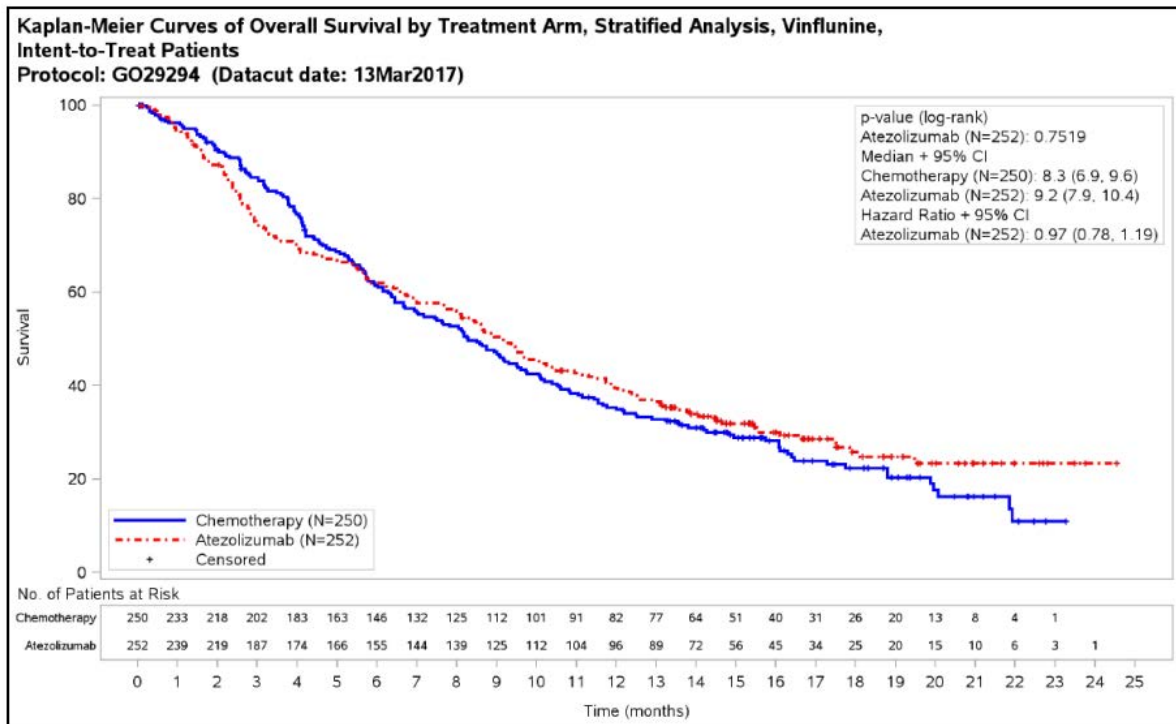


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie IMvigor211 (Vinflunin-Population) – Datenschnitt 13.03.2017

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen zur IMvigor211-Studie

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 247	Vinflunin N = 242
SOC^a		
PT^a		
IMvigor211		
Gesamtrate UE	235 (95,1)	238 (98,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	168 (68,0)	200 (82,6)
Obstipation	63 (25,5)	136 (56,2)
Uebelkeit	56 (22,7)	98 (40,5)
Diarrhoe	61 (24,7)	52 (21,5)
Erbrechen	30 (12,1)	58 (24,0)
Abdominalschmerz	23 (9,3)	49 (20,2)
Stomatitis	6 (2,4)	27 (11,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	169 (68,4)	183 (75,6)
Asthenie	61 (24,7)	76 (31,4)
Ermuedung	59 (23,9)	68 (28,1)
Fieber	45 (18,2)	38 (15,7)
Schleimhautentzuendung	12 (4,9)	35 (14,5)
Oedem peripher	26 (10,5)	15 (6,2)
Schmerz	18 (7,3)	23 (9,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	117 (47,4)	110 (45,5)
Rueckenschmerzen	47 (19,0)	32 (13,2)
Arthralgie	28 (11,3)	24 (9,9)
Schmerz in einer Extremitaet	21 (8,5)	25 (10,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	110 (44,5)	100 (41,3)
Harnwegsinfektion	51 (20,6)	44 (18,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	109 (44,1)	100 (41,3)
Appetit vermindert	65 (26,3)	65 (26,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	62 (25,1)	117 (48,3)
Anaemie	49 (19,8)	83 (34,3)
Neutropenie	1 (0,4)	46 (19,0)
Erkrankungen des Nervensystems	70 (28,3)	85 (35,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	79 (32,0)	67 (27,7)
Dyspnoe	31 (12,6)	22 (9,1)
Husten	25 (10,1)	22 (9,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 247	Vinflunin N = 242
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	73 (29,6)	64 (26,4)
Pruritus	34 (13,8)	9 (3,7)
Ausschlag	33 (13,4)	10 (4,1)
Alopezie	0 (0)	36 (14,9)
Untersuchungen	65 (26,3)	69 (28,5)
Gewicht erniedrigt	23 (9,3)	27 (11,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	58 (23,5)	45 (18,6)
Haematurie	29 (11,7)	15 (6,2)
Psychiatrische Erkrankungen	52 (21,1)	42 (17,4)
Schlaflosigkeit	25 (10,1)	27 (11,2)
Gefaessserkrankungen	28 (11,3)	36 (14,9)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 247	Vinflunin N = 242
IMvigor211		
Gesamtrate SUE	102 (41,3)	130 (53,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	31 (12,6)	43 (17,8)
Harnwegsinfektion	12 (4,9)	10 (4,1)
Sepsis	3 (1,2)	9 (3,7)
Urosepsis	1 (0,4)	7 (2,9)
Pneumonie	4 (1,6)	2 (0,8)
Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Geraet	1 (0,4)	3 (1,2)
Infektion	1 (0,4)	3 (1,2)
Septischer Schock	1 (0,4)	3 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (9,7)	46 (19,0)
Obstipation	0 (0)	20 (8,3)
Abdominalschmerz	4 (1,6)	9 (3,7)
Diarrhoe	6 (2,4)	2 (0,8)
Ileus	0 (0)	6 (2,5)
Subileus	2 (0,8)	4 (1,7)
Schmerzen Unterbauch	3 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (2,0)	34 (14,0)
Febrile Neutropenie	1 (0,4)	16 (6,6)
Neutropenie	0 (0)	11 (4,5)
Anaemie	3 (1,2)	5 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (6,1)	17 (7,0)
Fieber	4 (1,6)	3 (1,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (0,8)	3 (1,2)
Schmerz	3 (1,2)	2 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (6,9)	13 (5,4)
akute Nierenschaedigung	7 (2,8)	4 (1,7)
Haematurie	4 (1,6)	6 (2,5)
Nierenversagen	3 (1,3)	2 (0,8)
Harnretention	3 (1,2)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (3,6)	7 (2,9)
Rueckenschmerzen	4 (1,6)	2 (0,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 247	Vinflunin N = 242
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (3,2)	4 (1,7)
Hyponatriämie	3 (1,2)	3 (1,2)
Gefäßkrankungen	5 (2,0)	7 (2,9)
tiefe Beinvenenthrombose	3 (1,2)	2 (0,8)
Thrombophlebitis	0 (0)	3 (1,2)
Untersuchungen	3 (1,2)	8 (3,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	5 (2,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (4,0)	1 (0,4)
Pneumonitis	4 (1,6)	0 (0)
Dyspnoe	3 (1,2)	0 (0)
Herzkrankungen	2 (0,8)	5 (2,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (2,4)	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,6)	2 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,6)	2 (0,8)
Produktprobleme	1 (0,4)	4 (1,7)
Verschluss eines medizinischen Gerätes	1 (0,4)	3 (1,2)

a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 247	Vinflunin N = 242
IMvigor211		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	22 (8,9)	38 (15,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (2,8)	10 (4,1)
Obstipation	0 (0)	3 (1,2)
Uebelkeit	0 (0)	3 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,2)	12 (5,0)
Sepsis	0 (0)	5 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,2)	9 (3,7)
Asthenie	0 (0)	3 (1,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	8 (3,3)
Febrile Neutropenie	0 (0)	3 (1,2)
Neutropenie	0 (0)	3 (1,2)
Untersuchungen	0 (0)	3 (1,2)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinflunin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Atezolizumab N = 247	Vinflunin N = 242
IMvigor211		
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	141 (57,1)	164 (67,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	32 (13,0)	53 (21,9)
Obstipation	2 (0,8)	21 (8,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (12,6)	52 (21,4)
Asthenie	13 (5,3)	17 (7,0)
Ermuedung	8 (3,2)	15 (6,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (5,7)	13 (5,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	33 (13,4)	48 (19,8)
Harnwegsinfektion	13 (5,3)	19 (7,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (8,9)	21 (8,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	29 (11,7)	79 (32,6)
Anaemie	23 (9,3)	28 (11,6)
Neutropenie	0 (0)	38 (15,7)
Febrile Neutropenie	1 (0,4)	21 (8,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (5,3)	11 (4,5)
Untersuchungen	16 (6,5)	26 (10,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	16 (6,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (6,5)	15 (6,2)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: eigene Berechnung		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff;		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Alfred Marenbach, Selbsthilfe Bund Blasenkrebs e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?