

IQWiG-Berichte – Nr. 543

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

Dossierbewertung

Auftrag: A17-29
Version: 1.0
Stand: 28.09.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.07.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-29

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:

- Christoph F. Dietrich, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim

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 IQWiG¹:

- Teresa Labahn
- Ulrike Mikulić
- Catharina Brockhaus
- Gertrud Egger
- Simone Johner
- Marco Knelangen
- Christopher Kunigkeit
- Miriam Luhn
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Nivolumab, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung

Keywords: Nivolumab, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
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	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	12
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	13
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 H, Abschnitt 3.1).....	13
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 H)	13
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	13
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	14
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	14
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	14
2.7.2.3.2 Studienpool	17
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	17
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	17
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	17
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	19
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	19

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	20
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	20
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	20
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	21
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	21
3	Kosten der Therapie	22
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 H, Abschnitt 3.2)	22
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	22
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	22
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 H, Abschnitt 3.3)	32
3.2.1	Behandlungsdauer	33
3.2.2	Verbrauch	33
3.2.3	Kosten.....	33
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	34
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	34
3.2.6	Versorgungsanteile	35
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	35
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	36
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	36
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	37
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39
5	Literatur	41
	Anhang A – Vom pU im Dossier eingeschlossene Studien	45
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	52

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... 57

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	3
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	6
Tabelle 5: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin	8
Tabelle 6: Übersicht über die in Modul 4 H verfügbaren Daten – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin.....	9
Tabelle 7: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 8: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	36
Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	38
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin	45
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin.....	48
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin.....	50
Tabelle 14: Immunvermittelte UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 – weitere Untersuchungen: Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) – Studie CheckMate 032	52
Tabelle 15: Immunvermittelte UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 – weitere Untersuchungen: Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) – Studie CheckMate 275	53
Tabelle 16: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 – weitere Untersuchungen: Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) – Studie CheckMate 032.....	54
Tabelle 17: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 – weitere Untersuchungen: Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) – Studie CheckMate 275.....	55
Tabelle 18: Ergebnisse des pU (Mortalität, Nebenwirkungen) – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin.....	56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Klassifikation maligner Tumoren
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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 Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.07.2017 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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

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 Stellungsverfahren 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 H, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 H (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 H, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 H, 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 Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.07.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): ▪ Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate): ▪ Vinflunin oder ▪ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie ^c
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. 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. c: für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche in Frage kommt G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

Ergebnisse

Der pU identifiziert 5 Studien, aus denen er jeweils einen Arm für die Nutzenbewertung mithilfe eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien heranzieht.

Zu Nivolumab verwendet der pU einen Arm der Studie CA209-032 (im Folgenden als CheckMate 032 benannt) und die einarmige Studie CA209-275 (im Folgenden als CheckMate 275 benannt). Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin schließt der pU jeweils einen Arm der Studien Bellmunt 2009 und Bellmunt 2017 sowie die einarmige Studie Vaughn 2009 ein. Bei den Patientinnen und Patienten in den 5 vom pU eingeschlossenen Studien handelt es sich um Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit Progression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet:

Beschränkung der Darstellung spezifischer unerwünschter Ereignisse (UE) auf Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen

Die vom pU dargestellten spezifischen schweren UE, auf Basis derer er seinen Zusatznutzen ableitet, stellen eine unangemessene Auswahl dar. Bei dieser Auswahl beschränkt der pU die Analyse spezifischer UE auf das Vinflunin-typische Nebenwirkungsspektrum mit Chemotherapie-induzierten Ereignissen. Nivolumab-spezifische Nebenwirkungen – z. B. die für diesen monoklonalen Antikörper typischen immunvermittelten Nebenwirkungen – bezieht der pU nicht in die Bewertung ein. Diese Beschränkung ist nicht sachgerecht.

Die vom pU unangemessen ausgewählten spezifischen UE lassen keine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Vinflunin zu.

Keine großen Unterschiede zwischen Nivolumab und Vinflunin in den UE-Gesamtraten

Auf Basis der vom pU ausgewählten spezifischen UE lässt sich der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vinflunin nicht bewerten. Die vom pU vorgelegten Daten zu Gesamtraten der schweren UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3–4, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE ergeben hingegen ein vollständigeres Bild der UE auf beiden Seiten des Vergleichs. Dabei zeigen sich jedoch – entgegen der Daten zu spezifischen UE – keine großen Unterschiede zwischen den Nivolumab-Studien und den Vinflunin-Studien. Aus Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen Studien ließe sich ein Zusatznutzen jedoch allenfalls auf Basis sehr großer Effekte ableiten.

Große Unterschiede zwischen den Nivolumab-Studien und den Vinflunin-Studien zeigen sich ebenfalls nicht für die vom pU präsentierten Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben.

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 Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	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 	Zusatznutzen nicht belegt
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. 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. c: für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche in Frage kommt G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): ▪ Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate): ▪ Vinflunin oder ▪ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie ^c
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. 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. c: für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche in Frage kommt G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus den dargestellten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit 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:

- Studienlisten zu Nivolumab (Stand zum 05.05.2017)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 03.05.2017)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 04.05.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.05.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.05.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 13.07.2017)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 11.07.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.07.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 14.07.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine direkt vergleichende randomisierte Studie (RCT) zum Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da der pU auch keine vergleichenden Studien für indirekte Vergleiche findet, führt der pU eine Recherche nach weiteren Untersuchungen durch. Dabei identifiziert der pU 5 Studien, die er für die Nutzenbewertung für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien heranzieht.

Tabelle 5 zeigt die vom pU als weitere Untersuchungen eingeschlossenen Studien.

Tabelle 5: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit Nivolumab			
CA209-032 (CheckMate 032 ^b)	ja	ja	nein
CA209-275 (CheckMate 275 ^b)	ja	ja	nein
Studien mit Vinflunin			
Bellmunt 2009	nein	nein	ja
Bellmunt 2017	nein	nein	ja
Vaughn 2009	nein	ja ^c	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt. c: Die Phase-II-Studie wurde vom pU gesponsert, anschließend wurde Vinflunin veräußert. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Zu Nivolumab identifiziert der pU einen Arm der Studie CA209-032 (im Folgenden als CheckMate 032 benannt) [3] und die einarmige Studie CA209-275 (im Folgenden als CheckMate 275 benannt) [4]. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin schließt der pU jeweils einen Arm der Studien Bellmunt 2009 [5] und Bellmunt 2017 [6] sowie die einarmige Studie Vaughn 2009 [7,8] ein.

Bei den Patientinnen und Patienten in den 5 vom pU eingeschlossenen Studien handelt es sich um Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit Progression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie. Die Patientinnen und Patienten waren überwiegend in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 oder 1). Für die Patientinnen und Patienten der Studie Vaughn 2009 ist der Allgemeinzustand nach ECOG-PS nicht erhoben worden und in die Studie Bellmunt 2009 wurden zu über 70 % Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 1 eingeschlossen, weshalb der pU diese Studie in seinem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien lediglich als Sensitivitätsanalyse darstellt. Der pU begründet dies damit, dass die Patientinnen und Patienten aus dieser Studie aufgrund der Verteilung des ECOG-PS und der Relevanz des ECOG-PS als prognostischer Faktor tendenziell eine schlechtere Prognose als die Patientinnen und Patienten in den Nivolumab-Studien hätten, so dass die Schätzungen im historischen Vergleich eher zu Gunsten von Nivolumab verzerrt seien. Bis auf die Patientinnen und Patienten der Studie Bellmunt 2009, in der nicht berichtet ist, wann nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie die Progression eingetreten ist, handelt es sich bei den meisten Patientinnen und Patienten in den beiden Nivolumab-Studien und auch in den Vinflunin-Studien um solche mit Frührezidiv (0 bis ≤ 6 Monate).

Tabelle 11, Tabelle 12 und Tabelle 13 in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung beschreiben die 5 Studien, die der pU in den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien einschließt.

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht, für welche Endpunkte der pU in Modul 4 H des Dossiers Daten vorgelegt hat.

Tabelle 6: Übersicht über die in Modul 4 H verfügbaren Daten – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Morbidität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) ^a	Nivolumab-spezifische UE	Vinflunin-spezifische UE
Nivolumab-Studien	ja	ja	ja	ja	ja	ja	(nein) ^b	ja
Vinflunin-Studien	ja	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^c	ja

a: Für die Nivolumab-Studien wurden ebenfalls schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 berichtet.
 b: Der pU stellt in Modul 4 H des Dossiers ausschließlich schwere unerwünschte Ereignisse (PT und SOC) CTCAE-Grad 3–4 mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ dar.
 c: Endpunkt in den Publikationen zu den Vinflunin-Studien nicht berichtet
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; PT: bevorzugter Begriff;
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30;
 SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;
 VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für die Nivolumab-Studien legt der pU Daten zu Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE) vor. Dabei präsentiert der pU zu Nivolumab-spezifischen UE ausschließlich schwere unerwünschte Ereignisse mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3–4 mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$. Demgegenüber stehen für die Vinflunin-Studien Daten zu Gesamtüberleben und UE, nicht jedoch zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zur Verfügung.

Auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien leitet der pU für Patientinnen und Patienten mit Früh- und Spätrezidiv insgesamt einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vinflunin ab. In seiner Bewertung stützt

sich der pU auf große Unterschiede zwischen Nivolumab und Vinflunin für spezifische schwere UE (CTCAE-Grad 3–4). Der pU stuft dabei die Effekte für Leukopenie und Neutropenie als dramatisch ein. Zudem leitet der pU aus statistisch signifikanten Unterschieden für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad 3–4) sowie für einzelne schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4 (Anämie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie / Leukopenie) jeweils einen Zusatznutzen auf Endpunktebene ab.

Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht gefolgt, denn die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Beschränkung der Darstellung spezifischer UE auf Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen

Zu UE präsentiert der pU im Dossier Ergebnisse zu Gesamtraten der UE (UE mit CTCAE-Grad 3–4, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [SUE], Abbruch wegen UE). Darüber hinaus beschreibt er Ergebnisse zu spezifischen UE mit CTCAE-Grad 3–4 (Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Therapieabbruch wegen febriler Neutropenie, Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie / Leukopenie). Die Auswahl der dargestellten UE-Kategorien und der spezifischen UE mit CTCAE-Grad 3–4 begründet der pU mit der Verfügbarkeit von Daten für Nivolumab und Vinflunin.

Der Auswahl der spezifischen UE wird nicht gefolgt. Die vom pU dargestellten spezifischen schweren UE, auf Basis derer er seinen Zusatznutzen ableitet, stellen eine unangemessene Auswahl dar. Bei dieser Auswahl beschränkt der pU die Analyse spezifischer UE auf das Vinflunin-spezifische Nebenwirkungsspektrum mit Chemotherapie-induzierten Ereignissen. Nivolumab-spezifische Nebenwirkungen – z. B. die für diesen monoklonalen Antikörper typischen immunvermittelten Nebenwirkungen [9] – bezieht der pU nicht in die Bewertung ein. Diese Beschränkung der spezifischen UE auf Chemotherapie-induzierte Ereignisse und die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis derartig eingeschränkter Ereignisse ist nicht sachgerecht.

In Anhang B (Tabelle 14 und Tabelle 15) der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend Nivolumab-spezifische immunvermittelte UE dargestellt. Bis auf die endokrinen immunvermittelten UE lagen dabei ausschließlich Ergebnisse für Patientinnen und Patienten, die mit immunmodulierenden Medikamenten behandelt wurden, vor. Um eine Vorstellung über das Gesamtbild der in den beiden Nivolumab-Studien aufgetretenen UE zu vermitteln, werden darüber hinaus die schweren UE (CTCAE-Grad 3–4 und 5) im Anhang der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17 in Anhang B).

Die unangemessen ausgewählten spezifischen UE, die der pU in Modul 4 H dargestellt hat, lassen keine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Vinflunin zu.

Keine großen Unterschiede zwischen Nivolumab und Vinflunin in den UE-Gesamtraten

Auf Basis der vom pU ausgewählten spezifischen UE lässt sich der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vinflunin nicht bewerten. Die vom pU vorgelegten Daten zu Gesamtraten der schweren UE mit CTCAE-Grad 3–4, SUE und Abbruch wegen UE (siehe Tabelle 18 in Anhang B) ergeben ein vollständigeres Bild der UE auf beiden Seiten des Vergleichs. Dabei zeigen sich jedoch – entgegen der Daten zu spezifischen UE – keine großen Unterschiede zwischen den Nivolumab-Studien und den Vinflunin-Studien. Aus Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen Studien ließe sich ein Zusatznutzen jedoch allenfalls auf Basis sehr großer Effekte ableiten.

Große Unterschiede zwischen den Nivolumab-Studien und den Vinflunin-Studien zeigen sich ebenfalls nicht für die vom pU präsentierten Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Nivolumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	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 	Zusatznutzen nicht belegt
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. 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. c: für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche in Frage kommt G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Nivolumab gegenüber Vinflunin als zweckmäßige Vergleichstherapie einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 H (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 Therapieoptionen benannt hat.

Der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist, ob für Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisbar ist.

Der Fragestellung des pU wird weitgehend gefolgt, jedoch macht der pU in seiner Fragestellung keine Angaben zu den Komponenten Endpunkte und Studientypen.

Einschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien des pU zur Identifikation relevanter Studien weisen folgenden Mangel auf:

Publikationstyp

Ausschlusskriterium des pU sind zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien.

Dem Ausschluss zusätzlicher Analysen zu bereits identifizierten Studien wird nicht gefolgt, da diese Analysen zusätzliche relevante Informationen für die Nutzenbewertung beinhalten können. Für diese Nutzenbewertung bleibt dies jedoch ohne Konsequenz, da die Datenlage insgesamt unvollständig ist und somit eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich ist (siehe Abschnitt 2.3).

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 H (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

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 H (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 keine Hinweise 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 Recherchen des pU sind nicht nachvollziehbar, eine detaillierte Prüfung war nicht möglich. Dies hat folgende Gründe:

Bei der Dokumentation der Suchstrategien ergaben sich mehrere gravierende Mängel. Es ist insgesamt unklar, in welcher Suchoberfläche die Suchstrategien in MEDLINE und Embase durchgeführt wurden. Die Syntax der dokumentierten Suchstrategien lassen sich so nicht in der angegebenen Oberfläche „Ovid“ ausführen, da beispielsweise eine Angabe zu den durchsuchten Feldern fehlt. Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für MEDLINE sowie Embase. So sollen Suchanfragen am 02.05.2017 (z. B. MEDLINE Seite 283, Zeile #1) zu mehr Treffern geführt haben wie dieselben Suchanfragen zu den weiteren Untersuchungen (z. B. MEDLINE Seite 286, Zeile #1) am 05.05.2017. Zudem wies die Dokumentation der Suchstrategien für die Datenbanken

Embase und Central Lücken auf, z. B. endet die Suchzeile 1 für Embase abrupt, für Central fehlen Angaben zu den Trefferzahlen der Suchzeilen 1 bis 3.

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Die Suchstrategien in den Studienregistern wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien gefunden werden, die von potenzieller Relevanz sind. Beispielsweise werden mit dem Vorgehen des pU die Registereinträge in ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register (NCT01928394, 2013-002844-10) zu der vom pU als relevant eingestuften Studie CheckMate 032 nicht gefunden.

Zudem verwendet der pU im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [10,11].

Darüber hinaus hat der pU für das Feld „Condition“ im ICTRP Search Portal eine Suche dokumentiert, die mehr als 256 Zeichen enthält. Solche Suchen werden in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist 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. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft. Dabei wurde keine geeignete direkt vergleichende Studie zu Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien hat der pU eine bibliografische Recherche zu Nivolumab, Vinflunin und einer cisplatinbasierten Chemotherapie durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind nicht nachvollziehbar, eine detaillierte Prüfung war nicht möglich. Gründe hierfür sind in der Kommentierung zum direkten Vergleich dargestellt.

Zusätzlich zu den dort adressierten Mängeln hat der pU in den Datenbanken MEDLINE, Embase sowie Central jeweils einen Suchblock zu einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie in der Suchstrategie verwendet und diesen mit dem Suchblock zur Indikation durch eine AND-Verknüpfung verbunden. Vortherapien werden in Titel, Abstract sowie Schlagwörtern in der Regel nur unvollständig bzw. gar nicht abgebildet. Das Cochrane-Handbuch [12] verweist hierzu auf den allgemeinen Aufbau einer Suchstrategie: 1) Suchbegriffe zur Population 2) Suchbegriffe zur Intervention 3) Suchbegriffe zum Studientyp (z. B. Studienfilter für RCT).

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien hat der pU eine Suche in Studienregistern zu Nivolumab, Vinflunin und einer cisplatinbasierten Chemotherapie durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Gründe hierfür sind in der Kommentierung zum direkten Vergleich dargestellt.

Studienselektion

Der pU schließt in seiner bibliografischen Recherche zu Vinflunin die Publikation Bellmunt 2013 [13] nicht ein. Hierbei handelt es sich nicht um eine zusätzlich identifizierte Studie zu Vinflunin, sondern um eine zusätzliche Publikation zur Studie Bellmunt 2009 [5], in welcher das Overall Survival nach Langzeit-Beobachtung ausgewertet wird. Der pU schließt diese Publikation analog seiner in Abschnitt 4.2.2 des Dossiers angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien – dass zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien ausgeschlossen werden – nicht ein.

Dem Ausschluss zusätzlicher Analysen zu bereits identifizierten Studien wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Dies hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung (siehe folgenden Abschnitt).

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu Nivolumab und Vinflunin zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical

Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft. Hierbei wurde keine weitere Studie, sondern die oben beschriebene zusätzliche Analyse (Bellmunt 2013) identifiziert. Dies hat jedoch keine Konsequenz, da die vom pU im Dossier vorgelegten Daten insgesamt nicht geeignet sind, um den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten (siehe Abschnitt 2.3).

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu einer cisplatinbasierten Chemotherapie wurde verzichtet, da der pU keine Daten für einen Vergleich von Nivolumab mit einer erneuten cisplatinbasierten Chemotherapie vorlegt.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der pU schließt 5 Studien in die Nutzenbewertung ein und nimmt einen Vergleich einzelner Arme aus diesen Studien vor. Auf Nivolumab-Seite schließt der pU die Studien CheckMate 032 und CheckMate 275 ein, auf Vinflunin-Seite die Studien Bellmunt 2009, Bellmunt 2017 und Vaughn 2009. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine randomisierten kontrollierten Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

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 Nivolumab 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 Nivolumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten aus weiteren Untersuchungen vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien werden

daher nicht umfassend kommentiert. Jedoch wird im Folgenden auf ein paar Punkte eingegangen, die im Hinblick auf die verfügbaren Daten aufgefallen sind.

Inkonsistenzen der vom pU präsentierten Zahlen

Für die beiden Nivolumab-Studien gibt es jeweils 2 Datenschnitte. Für die Studie CheckMate 032 waren diese zum März 2016 und zum November 2016, für die Studie CheckMate 275 waren diese zum Mai 2016 und zum September 2016. In Modul 4 H des Dossiers gibt der pU an, für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse zum 1. und 2. Datenschnitt, für alle weiteren Endpunkte die Ergebnisse des jeweils 2. Datenschnitts der beiden Nivolumab-Studien zu präsentieren.

Einzelne vom pU vorgelegte Ergebnisse sind zum einen innerhalb von Modul 4 H des Dossiers inkonsistent, zum anderen liegt nicht für alle angegebenen Daten eine Dokumentation der Auswertungen in Modul 5 des Dossiers vor. Das bedeutet, dass eine Überprüfung der angegebenen Daten so nicht möglich ist und eine zusätzliche Unsicherheit darstellt.

Einige der Inkonsistenzen werden nachfolgend beispielhaft beschrieben:

UE mit CTCAE-Grad 3–4

Für die Studie CheckMate 032 sind die Daten des 2. Datenschnitts, auf Basis derer der pU große Effekte ableitet, nicht in Form eines Studienberichts in Modul 5 hinterlegt. Der pU gibt in seiner Nachreichung zum Modul 4 H des Dossiers an, dass zwar Daten eines weiteren Datenschnitts für die im Dossier dargestellten Analysen für die Indikation Urothelkarzinom herangezogen wurden, hierfür jedoch kein Studienbericht vorliege in welchem Sicherheitsanalysen oder Wirksamkeitsanalysen berichtet seien. Der Datenschnitt zum November 2016 sei nämlich für eine andere in derselben Studie untersuchte Indikation geplant gewesen und in diesem Rahmen seien die Daten aller untersuchten Indikationen ausgelesen worden. So liegen für die Studie CheckMate 032 ausschließlich Ergebnisse zu Gesamtraten der UE in Modul 5 vor – allerdings nicht in einem Studienbericht, sondern lediglich in einer vom pU für das Dossier erstellten Datei zu Subgruppenanalysen.

Die Ergebnisse, die der pU in Modul 4 H des Dossiers zu schweren UE mit CTCAE-Grad 3–4 für die Studien CheckMate 032 und CheckMate 275 präsentiert, sind innerhalb von Modul 4 H inkonsistent. So berichtet der pU auf Seite 162 (Modul 4 H) in Tabelle 4-86 für die UE Grad 3–4 50 und 162 Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Auf Seite 163 und Seite 164 (Modul 4 H) werden in den Tabellen 4-89 bzw. 4-90 wiederum 32 bzw. 110 Patientinnen und Patienten mit Ereignis berichtet. Im Studienbericht zur Studie CheckMate 275, der für den vom pU angegebenen 2. Datenschnitt vorliegt, finden sich dagegen 141 Patientinnen und Patienten mit Ereignis CTCAE-Grad 3–4. Für die Studie CheckMate 032 liegt (wie oben beschrieben), kein Studienbericht für den 2. Datenschnitt vor. Daher können die diskrepanten Ergebnisse zur Gesamtrate der schweren UE mit CTCAE-Grad 3–4 für diese Studie nur mit vom pU für das Dossier erstellten Unterlagen abgeglichen werden, was eine zusätzliche Unsicherheit darstellt.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der pU zieht in Modul 4 H des Dossiers das mediane PFS als Annäherung an die Beobachtungszeiten heran, da diese in den 3 Vinflunin-Studien nicht berichtet seien. Für seine beiden Nivolumab-Studien gibt er auf Seite 165 (Modul 4 H) in Tabelle 4-91 das mediane PFS mit 2,6 (CheckMate 275) bzw. 2,0 Monaten (CheckMate 032) an. Auf Seite 124 (Modul 4 H) wiederum gibt der pU dagegen für die Studie CheckMate 275 ein medianes PFS von 2,0 Monaten an, für die Studie CheckMate 032 ein medianes PFS von 2,83 Monaten. Im Studienbericht zum 2. Datenschnitt wird für die Studie CheckMate 275 ein medianes PFS von 2,0 Monaten angegeben, was den Angaben auf Seite 124 (Modul 4 H) entspricht. Für die Studie CheckMate 032 ist ein Abgleich mit einem Studienbericht nicht möglich, da dieser zum 2. Datenschnitt nicht vorhanden ist.

UE mit CTCAE-Grad 5

In den beiden vom pU eingeschlossenen Nivolumab-Studien CheckMate 032 und CheckMate 275 sind Todesfälle aufgrund von UE (UE mit CTCAE-Grad 5) aufgetreten. Ohne die Berücksichtigung von Ereignissen, die der Krankheitsprogression zugeordnet werden, liegt die Häufigkeit von Ereignissen mit CTCAE-Grad 5 unter Nivolumab bei rund 6 %. Dieser Anteil (aus Daten zu schweren UE der 1. Datenschnitte beider Studien, jeweils mit 100 Tagen Nachbeobachtung nach Behandlungsende), ist nicht unerheblich und wird vom pU in Modul 4 H des Dossiers jedoch nicht diskutiert.

Analyse des pU zum Gesamtüberleben

Für die Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen des Endpunkts Gesamtüberleben präsentiert der pU ein Hazard Ratio als Effektmaß und ein dazugehöriges 95 %-Konfidenzintervall. Der pU gibt an für dessen Berechnung die aus der Kaplan-Meier-Methode ermittelten medianen Überlebenszeiten, sowie die Ereignisraten zur Abschätzung des Standardfehlers verwendet zu haben. Eine genaue Angabe zur Berechnung fehlt. Es wird angenommen, dass die vorgelegte Berechnung auf dem Artikel von Simon 1986 [14] basiert. Die hierbei durchgeführte Approximation des Hazard Ratios als Quotient der medianen Überlebenszeiten ist nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten gültig. Eine Überprüfung dieser starken Annahme, die von konstanten Ereignisraten über die Zeit ausgeht, ist jedoch anhand der vorgelegten Daten nicht möglich.

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 H (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm in einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien eingeschlossenen Studien: CheckMate 032 und CheckMate 275 auf Nivolumab-Seite sowie Bellmunt 2009,

Bellmunt 2017 und Vaughn 2009 auf Vinflunin-Seite. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

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 H (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien für Patientinnen und Patienten mit Früh- und Spätrezidiv insgesamt einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vinflunin ab. In seiner Bewertung stützt sich der pU auf große Unterschiede zwischen Nivolumab und Vinflunin in den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen (siehe auch Abschnitt 2.3 dieser Dossierbewertung).

Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht gefolgt, da für die Bewertung von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt keine geeigneten Daten vorgelegt wurden. Die Begründung hierfür ist dem Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

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 Nivolumab eingesetzt.

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

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 H (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet den Einschluss weiterer Untersuchungen damit, dass er durch seine Literaturrecherchen keine RCT für Nivolumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Vinflunin in der zu bewertenden Indikation identifiziert habe. Somit hätten weder direkt vergleichende RCT noch adjustierte indirekte Vergleiche dargestellt werden können. Für die zu bewertende Indikation hätten ausschließlich einarmige Studien sowohl für Nivolumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Vinflunin für Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv vorgelegen. Diese Studien hätten somit den höchsten Evidenzgrad und seien

daher als weitere Unterlagen zusammen mit einem historischen Vergleich (Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien) dargestellt worden.

Diese Begründung für die Vorlage eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist in der vorliegenden Situation nachvollziehbar. Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis solcher Vergleiche sind dann jedoch allenfalls beim Vorliegen einer vollständigen Datenlage möglich. Dies ist im vorliegenden Fall für die vom pU in Modul 4 H des Dossiers vorgelegten Daten nicht gegeben. Darüber hinaus können Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien allenfalls bei Vorliegen sehr großer Effekte gemacht werden. Solche Effekte liegen für die relevanten Endpunkte nicht vor. Die vom pU vorgelegten Daten sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

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. Da für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten zur Bewertung von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt wurden, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Urothelkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt entsprechend dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Nivolumab [9]. Das zu bewertende Arzneimittel ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA entsprechend teilt der pU die Zielpopulation in Abhängigkeit davon auf, ob nach der vorherigen platinhaltigen Therapie ein Frührezidiv (≤ 6 Monate) oder ein Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate) auftritt.

Der pU unterteilt die Patientengruppe mit Spätrezidiv überdies in Abhängigkeit davon, ob die Patientinnen und Patienten für eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie infrage kommen oder nicht. Da in der vorliegenden Dossierbewertung solch eine Unterteilung nicht vorgenommen wird, wird dies im Folgenden nicht berücksichtigt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den erheblichen Bedarf an einer wirksamen, lebensverlängernden und verträglichen Therapieoption für Patientinnen und Patienten, die nach platinhaltiger Therapie eine erneute Therapie bei lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom benötigen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in mehreren Schritten. Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen zum einen Patientinnen und Patienten, die neoadjuvant oder adjuvant eine platinhaltige Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom erhalten haben und zum anderen solche, bei denen im metastasierten Stadium bereits eine platinhaltige Erstlinientherapie erfolgt ist.

1) Patientinnen und Patienten mit einem Harnblasenkarzinom

Seiner Berechnung legt der pU die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms auf Basis der Kodierung C67 gemäß der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (ICD-10) zugrunde. Er geht von dieser Lokalisation aus, weil dafür detaillierte epidemiologische Daten vorliegen und sie den größten Teil der

Urothelkarzinome ausmacht. Laut pU sind mit diesem Vorgehen sowohl eine Unter- als auch eine Überschätzung der Patientenzahl verbunden. Er begründet dies einerseits damit, dass lediglich 95 % aller Harnblasenneoplasien vom Urothel ausgehen und somit Urothelkarzinome sind. Andererseits seien von allen Urothelkarzinomen nur 90 % Harnblasenkarzinome. Urothelkarzinome können auch Tumore anderer Lokalisationen der Harnwege umfassen.

Der pU ermittelt die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms für das Jahr 2017 mittels linearer Regression. Als Basis dafür verwendet er die jährlichen Neuerkrankungsfälle für die Jahre 2004 bis 2013 gemäß einer Abfrage von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zum Stand vom 03.11.2016 [15]. Laut pU wurden bei der Abfrage nur Personen ≥ 20 Jahre einbezogen.

Für das Jahr 2017 ermittelt der pU 15 973 neuerkrankte Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom (davon 4206 Frauen und 11 767 Männer).

2) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung oder mit Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Lokal fortgeschrittene Erkrankung

Im nächsten Schritt greift der pU auf eine Sonderauswertung der Tumorstadien des Harnblasenkarzinoms auf Basis der Daten des ZfKD zurück, die sich auf die Fallzahlen der Jahre 2011 bis 2013 bezieht [16]. Er geht davon aus, dass ein lokal fortgeschrittenes – laut pU mindestens muskelinvasives bis fortgeschrittenes – Erkrankungsstadium bei Vorliegen eines Primärtumors der Tumorstadien T2 bis T4 gemäß der Klassifikation maligner Tumoren (TNM) besteht, da diese Patientengruppe ein höheres Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf aufweist. Der pU berechnet, dass insgesamt 47,3 % der Frauen und 42,3 % der Männer mit Harnblasenkarzinom ein Tumorstadium von T2 bis T4 aufweisen.

Durch Übertragung auf die geschlechtsspezifische Patientenzahl aus Schritt 1) und eine anschließende Addition ergeben sich somit laut pU 6966 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom bei Diagnosestellung (davon 1989 Frauen und 4977 Männer).

Da der pU in weiteren Rechenschritten unterschiedliche Anteile für Patientinnen und Patienten in Stadium T2 sowie in den Stadien T3 bis T4 ansetzt, unterteilt er diese Population anschließend stadienspezifisch. Unter Einbezug des geschlechtsspezifischen Anteils von Tumorstadium T2 an allen Harnblasenkarzinomen (28,7 % der Frauen und 26,8 % der Männer) aus der zuvor bereits genannten Auswertung [16] ermittelt der pU folgende Patientengruppen:

- 4361 Patientinnen und Patienten mit einem Tumorstadium T2 und
- 2609 Patientinnen und Patienten mit einem Tumorstadium T3 bis T4.

Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Der pU bestimmt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Metastasierung an allen Erkrankten mit Harnblasenkarzinom mithilfe einer Auswertung des Tumorregisters München, die sich auf den Zeitraum von 1988 bis 2014 bezieht [17]. Dazu teilt er die darin angegebene Patientenzahl mit dem Status M1 gemäß TNM-Klassifikation durch die Anzahl derjenigen, für die eine Angabe zur Fernmetastasierung vorhanden ist (d. h. entweder M0 oder M1). Es ergibt sich ein Anteil von 17,7 %, den der pU auf die zuvor berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom (n = 6966) überträgt.

Laut pU liegt somit bei 1233 Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Metastasierung vor.

3) Patientinnen und Patienten mit vorheriger platinhaltiger Chemotherapie

Für seine weiteren Berechnungen berücksichtigt der pU verschiedene Therapiesituationen, in denen bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Harnblasenkarzinom eine platinhaltige Chemotherapie angezeigt sein kann. Der pU gibt an eine systematische Recherche durchgeführt zu haben. Er geht bei den angesetzten Anteilen für Therapiesituation a) und c) implizit davon aus, dass es sich um eine platinhaltige Chemotherapie handelt.

a) Neoadjuvante / adjuvante platinhaltige Chemotherapie

Basierend auf der Beobachtungsstudie Roghmann et al. 2014 [18] mit Bezug auf eine deutsche Klinik und 535 Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom, die sich zwischen Juni 2003 und Februar 2012 einer radikalen Zystektomie unterzogen, geht der pU von einem Anteil von 3 % mit neoadjuvanter Chemotherapie aus.

Angewendet auf die in Schritt 2) berechnete Patientenzahl mit lokal fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom (n = 6966) ergibt dies laut pU 209 Patientinnen und Patienten mit einer neoadjuvanter Chemotherapie.

Der pU erläutert, dass der Patientenanteil mit adjuvanter Chemotherapie hingegen vom Erkrankungsstadium abhängt. Dementsprechend gibt er diesbezüglich verschiedene Anteilsspannen für Stadium T2 und Stadium T3 bis T4 an:

- Für T2 setzt er eine Untergrenze von 6,3 % für eine adjuvante Chemotherapie an. Dies stützt sich auf die Beobachtungsstudie Soave et al. 2015 [19] und somit auf eine Klinik in Deutschland und 517 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase und radikaler Zystektomie in den Jahren 1996 und 2010. Als Obergrenze für das Stadium T2 gibt der pU zur Berücksichtigung der Unsicherheit einen Anteilswert von 22,6 % mit adjuvanter Chemotherapie an allen Tumorstadien aus Roghmann et al. 2014 an [18].

- Die vom pU angegebene Anteilsspanne für eine adjuvante Chemotherapie in Stadium T3 bis T4 basiert ebenfalls auf der Beobachtungsstudie Soave et al. 2015 [19] und beträgt 32 % bis 37,5 %. Die berechnete Untergrenze bezieht sich dabei auf Stadium T3, die Obergrenze hingegen auf Stadium T4. Zur Bestätigung der Obergrenze liefert der pU außerdem eine weitere Beobachtungsstudie, in die 224 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase und mit Tumorstadium T3 oder T4 und / oder mit positivem Beckenlymphknoten (pN+) aus Deutschland, Österreich und Italien eingeschlossen waren [20]. Auch hier erhielt ein Anteil von 37,5 % eine adjuvante Chemotherapie nach radikaler Zystektomie.

Der pU überträgt die beiden Anteilsspannen auf die in Schritt 2) ermittelten stadienspezifischen Patientenzahlen mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom (n = 4361 mit T2 und n = 2609 mit T3 bis T4). Durch Bildung einer Summe der Angaben des pU für die verschiedenen Stadien ergibt sich somit insgesamt eine Patientenzahl von 1110 bis 1964 für eine adjuvante Chemotherapie.

b) Platinhaltige Chemotherapie bei Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Patientengruppe mit vorliegender Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (n = 1233) reduziert der pU um diejenigen, die nicht für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen. Dazu zieht er eine Kohortenstudie mit 193 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom und einer Chemotherapie aus 4 französischen Zentren heran [21]. Der pU geht davon aus, dass eine platinhaltige Chemotherapie entweder auf Cisplatin oder Carboplatin basiert, wobei letzteres im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist. Aus der Studie entnimmt er, dass 20 % der Patientinnen und Patienten ausschließlich Gemcitabin erhalten [21] und somit nicht für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.

Durch Abzug dieses Anteils ergeben sich 986 Patientinnen und Patienten mit Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, die laut pU für eine platinbasierte Chemotherapie infrage kommen.

c) Platinhaltige Chemotherapie bei Rezidiv im Erkrankungsverlauf

Darüber hinaus berücksichtigt der pU in seiner Berechnung, dass Patientinnen und Patienten, die keine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten sowie bei Diagnosestellung keine Metastasierung haben, im weiteren Erkrankungsverlauf dennoch für eine erstmalige platinbasierte Chemotherapie infrage kommen können – sofern sie ein Rezidiv erleiden. Zur Berechnung der Patientenzahl, für die dieses Risiko besteht, zieht der pU von sämtlichen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom (siehe Schritt 2), n = 6966) diejenigen ab, die entweder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Metastasierung haben (siehe Schritt 2), n = 1233) oder eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten (Addition der Angaben in Schritt 3a), n = 1319 bis 2173). Dies ergibt 3560 bis 4414 Patientinnen und Patienten.

Der pU legt für diese Patientengruppe eine Stadienverteilung zugrunde, die sich aus der von ihm in Schritt 2) berechneten Verteilung der Patientenzahlen ergibt ($4361 / 6966 = 62,6\%$ in Stadium T2 und entsprechend $37,4\%$ in Stadium T3 bis T4). Von den Patientinnen und Patienten, die erst im weiteren Erkrankungsverlauf im Falle eines Rezidivs für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen können, sind laut pU demnach

- 2229 bis 2763 in Stadium T2 und
- 1331 bis 1651 in Stadium T3 bis T4.

Der deutschen S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms entnimmt der pU ein rezidivfreies 10-Jahres-Überleben von 77% für Stadium T2 und von 55% ab Stadium T3 [22]. Der pU reduziert die zuvor berechnete stadienspezifische Anzahl um den entsprechenden Anteil und bildet anschließend eine Summe über die ermittelten Werte für Stadium T2 und Stadium T3 bis T4.

Laut pU ergeben sich somit 1112 bis 1378 (im Mittel 1245) Patientinnen und Patienten, die im weiteren Erkrankungsverlauf ohne vorherige platinhaltige Chemotherapie ein Rezidiv erleiden.

Für diese Patientinnen und Patienten geht der pU anschließend davon aus, dass 30% bis 40% eine solche Therapie erhalten. Die Untergrenze bezieht sich auf eine kanadische Beobachtungsstudie mit 1890 Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom und vorhandenen Angaben zum Auftreten eines Rezidivs, die sich zwischen 1998 und 2008 einer radikalen Zystektomie unterzogen hatten [23]. Der pU verwendet den Anteil mit einer Salvage-Therapie bei Rezidiv ($250 / 825 = 30\%$) für die Untergrenze. Die Obergrenze hingegen stützt sich auf eine Studie mit Bezug auf eine einzelne Einrichtung in Deutschland [24]. Darin wurden 1270 Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom und radikaler Zystektomie zwischen Januar 1986 und Dezember 2006 eingeschlossen, von denen 444 ein Rezidiv erlitten. Davon wiederum erhielten 40% beziehungsweise $38,3\%$ eine Chemotherapie oder Bestrahlung – je nachdem, ob das Rezidiv im symptomatischen oder asymptomatischen Zustand entdeckt wurde.

Durch Multiplikation der Anteilsspanne mit dem zuvor angegebenen Mittelwert der Patientenzahl ($n = 1245$) berechnet der pU 374 bis 445 Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines Rezidivs im weiteren Erkrankungsverlauf erstmalig eine platinhaltige Chemotherapie erhalten.

4) Patientinnen und Patienten mit Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie

Anschließend bezieht der pU Anteile für das Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie in den verschiedenen berücksichtigten Therapiesituationen ein.

a) Versagen einer neoadjuvanten / adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie

Aus der deutschen S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom entnimmt der pU basierend auf einer Metaanalyse über 8 randomisierte Studien, dass bei einem Patientenanteil von 60,3 % nach einer neoadjuvanten Kombinationschemotherapie eine Progression beziehungsweise ein Rezidiv auftritt [22]. Für Patientinnen und Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie geht der pU auf Grundlage einer weiteren in der Leitlinie enthaltenen Metaanalyse über 9 randomisierte Studien von einem Progressionsanteil von 42,2 % aus.

Auf Grundlage dieser Anteile und der in Schritt 3a) ermittelten Patientenzahl mit einer neoadjuvanten Chemotherapie (n = 209) oder einer adjuvanten Chemotherapie (n = 1110 bis 1964) berechnet der pU:

- 126 Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie eine Progression beziehungsweise ein Rezidiv auftritt und
- 468 bis 829 Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer adjuvanten Chemotherapie eine Progression beziehungsweise ein Rezidiv auftritt.

b) Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie bei Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Der pU verweist erneut auf die bereits unter Schritt 3b) erwähnte Kohortenstudie [21]. Dieser ist zu entnehmen, dass bei 24,9 % der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom die Chemotherapie frühzeitig – das heißt nach weniger als 2 vollständigen Zyklen – abgebrochen wurde. Außerdem zieht der pU eine weitere epidemiologische Studie heran, in die 218 Patientinnen und Patienten aus Italien, Spanien, Frankreich und Österreich mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit Progression nach einer platinhaltigen Therapie eingeschlossen wurden [25]. 80 % davon erhielten eine weitere Chemotherapie.

Aus diesen Angaben bildet der pU eine Anteilsspanne von 75,1 % bis 80 % für eine Progression nach platinhaltiger Chemotherapie bei Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Diese überträgt er auf die in Schritt 3b) berechnete Anzahl (n = 986). Daraus ergeben sich 740 bis 789 Patientinnen und Patienten.

c) Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie bei Rezidiv im Erkrankungsverlauf

Der pU geht in seiner Berechnung implizit davon aus, dass es bei sämtlichen Patientinnen und Patienten in dieser Gruppe (siehe Schritt 3c), n = 374 bis 445) zu einem Versagen der platinhaltigen Chemotherapie kommt.

5) GKV-Patienten in der Zielpopulation

Anschließend summiert der pU die Patientenzahlen aus den Schritten 4a) bis 4c). Basierend auf der Zahl der GKV-Versicherten und der deutschen Gesamtbevölkerung für das Jahr 2015 geht er von einem GKV-Anteil von 85,5 % aus [26,27]. Es ergeben sich somit laut pU 1460

bis 1872 (im Mittel 1666) GKV-Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA entsprechend teilt der pU die Zielpopulation in Abhängigkeit davon auf, ob nach der vorherigen platinhaltigen Therapie ein Frührezidiv (≤ 6 Monate) oder ein Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate) auftritt.

Er geht davon aus, dass für 70,2 % bis 78 % der gesamten Zielpopulation ein Frührezidiv vorliegt. Die Untergrenze basiert auf einer Zulassungsstudie zu Vinflunin und bezieht sich auf Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Übergangszellkarzinom des Urothels nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung [28]. Der pU berechnet für den Behandlungsarm mit Vinflunin (245 Patientinnen und Patienten) den Anteil mithilfe der Angaben zur Dauer des behandlungsfreien Intervalls nach Ende der vorherigen Chemotherapie bis zur 1. Gabe von Vinflunin. Die Obergrenze hingegen stützt sich auf eine Phase-II-Studie zu Vinflunin, in die 175 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom und einem Rezidiv oder einer Progression nach einer platinhaltigen Chemotherapie eingeschlossen waren [7]. Laut pU hatten 78 % der 151 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Gabe von Vinflunin ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Platin.

Für das Spätrezidiv gibt der pU eine Anteilsspanne von 2 % bis 29,8 % an. Während sich die Untergrenze auf die zuvor genannte Phase-II-Studie und den darin angegebenen Anteil für ein Rezidiv ≥ 12 Monate nach platinhaltiger Chemotherapie bezieht [7], ergibt sich die Obergrenze unter Berücksichtigung der Untergrenze des Anteils für ein Frührezidiv (70,2 %).

Die Anteile für ein Früh- und Spätrezidiv überträgt der pU auf den zuvor berechneten Mittelwert der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ($n = 1666$). Laut pU ergeben sich:

- 1170 bis 1299 Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate) und
- 33 bis 496 (im Mittel 265) Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate).

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)

Es ist nachvollziehbar, dass der pU für seine Berechnung die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms zugrunde legt. Das Vorgehen führt jedoch – wie vom pU selbst angedeutet – zu Unsicherheit, weil einerseits auch andere Tumorlokalisationen zu den Urothelkarzinomen zählen und andererseits nicht alle Harnblasenkarzinome vom Urothel ausgehen.

Der pU gibt an, dass nur Personen ≥ 20 Jahre betrachtet wurden. Allerdings beinhaltet die von ihm gelieferte Abfrage keine solche Einschränkung [15]. Dies führt jedoch lediglich zu einer äußerst geringen Überschätzung, da Kinder und Jugendliche nur sehr selten von Harnblasenkarzinomen betroffen sind.

Zu Schritt 2)

Hinsichtlich der Anteilsberechnung für das lokal fortgeschrittene Harnblasenkarzinom ist anzumerken, dass in der vom pU herangezogenen Sonderauswertung der Daten des ZfKD ein hoher Anteil von Fällen mit unbekanntem Tumorstadium enthalten ist ($> 20\%$) [16]. Das Vorgehen des pU führt hier zu einer möglichen Unterschätzung des Anteils für das lokal fortgeschrittene Harnblasenkarzinom, weil er die Fälle mit unbekanntem Stadium in die Gesamtzahl der Fälle einbezieht.

Der Patientenanteil mit einer Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist mit Unsicherheit behaftet, da in der Auswertung des Tumorregisters München lediglich für einen kleinen Anteil von Fällen Angaben zum Metastasierungsstatus vorliegen [17]. Allerdings weist der pU selbst darauf hin, dass der Anteilswert von 17,7 % vermutlich eine Überschätzung darstellt. Es liegen Angaben zur Stadienverteilung des Harnblasenkarzinoms gemäß der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) auf Basis von Daten des Krebsregisters Hessen für das Jahr 2011 und des Krebsregisters Schleswig-Holstein für die Jahre 2009 bis 2010 vor [29,30]. Demnach liegt der Anteil von UICC-Stadium IV ungefähr bei 10,2 % bis 10,7 %. Auch bei dieser Spanne handelt es sich um eine Überschätzung, da nicht bei allen Fällen im UICC-Stadium IV eine Fernmetastasierung vorliegt.

Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, weshalb der pU den berechneten Metastasierungsanteil nur auf die Patientinnen und Patienten in Stadium T2 bis T4 überträgt. Die Auswertung des Tumorregisters München beinhaltet keine Einschränkung auf ausgewählte Tumorstadien gemäß TNM-Klassifikation [17]. Somit wäre der Anteil auf die in Schritt 1) berechnete Anzahl aller Harnblasenkarzinome zu übertragen. Dieses Vorgehen des pU führt für sich betrachtet zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Metastasierung.

Ebenso erschließt sich nicht, weshalb der pU die Patientenzahl mit lokal fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom für die weiteren Berechnungen nicht um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Metastasierung reduziert. Dies führt zu einer Überschätzung, da er in seiner Berechnung letztendlich die Patientinnen und Patienten mit Versagen einer neoadjuvanten oder adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie und mit Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie bei Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung summiert. Dadurch kommt es zu einer Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten.

Zu Schritt 3a) und 3b)

Bezüglich des Anteils für eine neoadjuvante Chemotherapie, den der pU auf die Patientenzahl mit Tumorstadium T2 bis T4 (3 %) überträgt, liegt Unsicherheit vor, weil in die Studie Roghmann et al. 2014 auch Patientinnen und Patienten mit einem Tumorstadium < T2 einbezogen wurden [18].

Die Obergrenze für den Anteil mit einer adjuvanten Chemotherapie für Stadium T2 (22,6 %) stellt eine Überschätzung dar, weil der Wert sich auf sämtliche Tumorstadien bezieht [18]. Die Untergrenze (6,3 %) stellt daher eine bessere Annäherung dar.

Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der vom pU für die neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie und für die platinhaltige Chemotherapie bei Diagnosestellung angesetzten Anteile fraglich, da sich die herangezogenen Studien jeweils nur auf eine Klinik in Deutschland oder auf verschiedene Länder beziehen [18-21]. Weiterhin ist die Aktualität der Studien aufgrund des Beobachtungszeitraums teilweise eingeschränkt.

Zu Schritt 3c)

Der pU legt für die Patientinnen und Patienten, die weder eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten noch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Metastasierung haben, die Stadienverteilung innerhalb der Tumorstadien T2 bis T4 zugrunde. Dies ist nicht nachvollziehbar, da in einer Population ohne diejenigen mit einer Metastasierung oder einer Indikation zu einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie von einer anderen Verteilung auszugehen ist. Dies legen auch die vom pU angesetzten stadienspezifischen Anteile einer adjuvanten Chemotherapie nahe (siehe Schritt 3a)).

Für den Anteil einer platinhaltigen Chemotherapie im Falle eines Rezidivs im Erkrankungsverlauf setzt der pU eine Untergrenze von 30 % an, die sich auf den Patientenanteil mit einer Salvage-Therapie nach Rezidiv bezieht. Diese Untergrenze stellt eine Überschätzung dar. Der vom pU zitierten Studie ist zu entnehmen, dass von den 250 Patientinnen und Patienten mit einer Salvage-Therapie 110 eine Bestrahlung und nur 140 eine Chemotherapie erhielten [23]. Die Obergrenze des Anteils (40 %) stellt vermutlich ebenfalls eine Überschätzung dar, da in der Studie für den Anteil keine Differenzierung nach Chemotherapie und Bestrahlung vorliegt [24]. Zudem ist die vom pU in diesem Rechenschritt ermittelte Populationsgröße (374 bis 445 Patientinnen und Patienten) nicht nachvollziehbar. Eigenen Berechnungen zufolge ergibt sich aus den vom pU angesetzten Anteilswerten eine Spanne von 374 bis 498 Patientinnen und Patienten.

Zudem ist die Übertragbarkeit der beiden Studien ebenfalls eingeschränkt, da sie sich auf eine einzelne deutsche Einrichtung beziehungsweise ein anderes Land beziehen [23,24].

Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, weshalb der pU die Anteilsspanne in diesem Schritt auf die mittlere Anzahl (n = 1245) der Patientinnen und Patienten überträgt, die im weiteren Erkrankungsverlauf ohne vorherige platinhaltige Chemotherapie ein Rezidiv erleiden. Die

Berücksichtigung der Unter- und Obergrenze dieser Anzahl (1112 bis 1378) würde der bestehenden Unsicherheit besser Rechnung tragen.

Zu Schritt 4b)

Die angesetzte Spanne für den Anteil einer Progression nach platinhaltiger Chemotherapie bei einer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegenden Metastasierung (75,1 % bis 80 %) stützt sich ausschließlich auf Studien aus anderen Ländern [21,25]. Die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität in Deutschland ist somit eingeschränkt.

Außerdem ist die Ermittlung der Untergrenze des Anteils methodisch nicht nachvollziehbar, da der pU diese aus dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom ableitet, die in der herangezogenen Studie die Chemotherapie nach weniger als 2 vollständigen Zyklen abbrechen [21].

Zu Schritt 5)

Die Aufteilung der Zielpopulation in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Früh- oder Spätrezidivs nach platinhaltiger Therapie beruht auf einer multizentrischen Zulassungsstudie zu Vinflunin [28] und einer hauptsächlich in den USA durchgeführten Phase-II-Studie zum gleichen Arzneimittel [7]. Die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgung ist hier ebenfalls fraglich.

Die vom pU angesetzte Untergrenze des Patientenanteils mit Spätrezidiv (2 %) ist überdies nicht nachvollziehbar. Diese bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv ≥ 12 Monate nach platinhaltiger Chemotherapie [7]. Die Aufteilung gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA sieht allerdings einen anderen Zeitraum für ein Spätrezidiv vor (≥ 6 bis 12 Monate nach platinhaltiger Therapie). Eine Ableitung der Untergrenze unter Einbezug der Obergrenze des Anteils eines Frührezidivs (78 %) würde zu einer Untergrenze von 22 % für ein Spätrezidiv führen. Dies entspräche dem Vorgehen des pU zur Ermittlung der Obergrenze für die Patientengruppe mit Spätrezidiv.

Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, weshalb der pU bei der Aufteilung der Zielpopulation die Anteile auf die Mittelwerte der jeweiligen Anzahl überträgt. Eine Berücksichtigung der jeweiligen Unter- und Obergrenze würde auch hier der bestehenden Unsicherheit besser Rechnung tragen.

Fazit

Das Vorgehen des pU weist methodische Schwächen auf. Diese führen jedoch zu gegenläufigen Abweichungen, sodass die vom pU für die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten angegebene Spanne dennoch in einer plausiblen Größenordnung liegt. Die Untergrenze der Patientenzahl mit einem Spätrezidiv stellt hingegen eine Unterschätzung dar, weil der pU für diese von einem zu geringen Anteil an der Gesamtzahl ausgeht.

Zu Unsicherheit führt allerdings, dass der pU die Inzidenz des Urothelkarzinoms mithilfe der Inzidenz des Harnblasenkarzinoms schätzt und dass die von ihm für die Anteile der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung herangezogenen Auswertungen einen hohen Anteil von Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Tumorstadium oder Metastasierungsstatus aufweisen [16,17]. Außerdem ist die Übertragbarkeit einiger herangezogener Quellen fraglich [7,18-21,23-25,28].

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Basierend auf einer linearen Regression auf Grundlage von Daten des ZfKD zum Harnblasenkarzinom für die Jahre 2004 bis 2013 [15] geht der pU von einer geringen Zunahme der jährlichen Neuerkrankungen und der 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2022 aus.

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 H, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Therapie 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 für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche infrage kommt)

Der pU folgt dieser Festlegung. Er gibt die Kosten für eine Monotherapie mit Vinflunin sowie für Cisplatin und Gemcitabin in der Kombinationstherapie an.

Cisplatin kann gemäß Fachinformation auch als Monotherapie angewendet werden [31]. Für die Kosten einer Monotherapie macht der pU keine Angaben. Mit Bezug ausschließlich auf die Kosten von Cisplatin können in der Monotherapie in Abhängigkeit des

Dosierungsregimes sowohl niedrigere als auch höhere Arzneimittelkosten als in der Kombinationstherapie mit Gemcitabin entstehen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Monotherapie mit Nivolumab und Vinflunin entsprechen den Fachinformationen [9,32].

Nivolumab wird gemäß Fachinformation alle 2 Wochen mit einer Dosierung von 3 mg pro kg Körpergewicht verabreicht [9]. Der pU geht von einer Behandlungsdauer von 26 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 eine Behandlungsdauer von 17 Tagen pro Jahr an [32].

Gemcitabin ist in der Kombinationstherapie mit Cisplatin gemäß der Fachinformation an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus zu verabreichen [33]. Die Dosierung beträgt jeweils 1000 mg pro m² KOF. Der pU unterschätzt die Behandlungsdauer, da er von 36 Tagen anstatt von 39 Tagen pro Jahr ausgeht.

Die Behandlungsdauer von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ergibt sich ebenfalls aus der Fachinformation von Gemcitabin [33]. Cisplatin wird am Tag 1 nach Gemcitabin oder am Tag 2 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus mit einer Dosierung von 70 mg pro m² KOF gegeben. Der pU unterschätzt die Behandlungsdauer, indem er 12 Tage anstatt 13 Tage pro Jahr annimmt.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [9,31-33].

Der Verbrauch von Nivolumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene gemäß der aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [34]. Unter Berücksichtigung des Verwurfs geht der pU korrekt von 240 mg pro Behandlungstag aus.

Der Verbrauch von Vinflunin, Gemcitabin und Cisplatin richtet sich nach der KOF. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße für Erwachsene gemäß der aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [34]. Unter Berücksichtigung des Verwurfs setzt der pU korrekt pro Behandlungstag 650 mg Vinflunin, 2000 mg Gemcitabin und 150 mg Cisplatin an.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.06.2017 wieder.

Für Cisplatin verwendet der pU Packungen unterschiedlicher Hersteller für die Berechnung der wirtschaftlichsten Packungskombinationen. Dies führt zu einer Unterschätzung.

Für Gemcitabin legt der pU seinen Berechnungen jeweils eine Infusionslösung in der Wirkstärke 1000 mg pro Behandlungstag zugrunde. Unter Berücksichtigung des Verbrauchs von 2000 mg Gemcitabin pro Gabe ergibt sich jedoch ein Bedarf von 2 Packungen in der Wirkstärke 1000 mg pro Behandlungstag.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt für Nivolumab und Vinflunin korrekt den Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Für Cisplatin und Gemcitabin in der Kombinationstherapie sind diese Kosten aufgrund der vom pU zu gering angesetzten Behandlungstage unterschätzt.

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

Es können bei allen Therapien zusätzliche Abrechnungsziffern gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) angesetzt werden. Dazu zählt beispielsweise die Überwachung verschiedener Laborparameter (u. a. Schilddrüsen-, Nieren- und Leberfunktion). 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 [32].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten von Nivolumab beziffert der pU mit 79 767,48 € Davon entfallen 77 921,48 € auf die Arzneimittelkosten und 1846,00 € auf die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Angaben sind plausibel.

Für Vinflunin gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 67 823,20 € an. Davon fallen 66 446,20 € für die Arzneimittelkosten und 1377,00 € für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Diese Angaben sind ebenfalls plausibel.

Der pU ermittelt für Gemcitabin innerhalb der Kombinationstherapie mit Cisplatin Jahrestherapiekosten von 5415,84 € Dies schließt Arzneimittelkosten in Höhe von 2499,84 € und Kosten in Höhe von 2916,00 € für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe ein. Die Angaben stellen eine Unterschätzung dar. Dies liegt zum einen an den vom pU zu gering angesetzten Behandlungstagen. Zum anderen berücksichtigt der pU bei der Berechnung nur eine Packung anstelle der benötigten 2 Packungen in der Wirkstärke 1000 mg pro Behandlungstag.

Die Jahrestherapiekosten für Cisplatin betragen innerhalb der Kombinationstherapie mit Gemcitabin laut pU 2261,00 € Davon entfallen 1289,00 € auf die Arzneimittelkosten und 972,00 € auf die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Diese Angaben sind aufgrund der vom pU zu gering ausgewiesenen Behandlungsdauer sowie der Berücksichtigung von Packungen unterschiedlicher Hersteller unterschätzt.

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

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Nivolumab von einem hohen Versorgungsanteil in der Zielpopulation aus. Er macht aber keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Diese führen jedoch zu gegenläufigen Abweichungen, sodass die vom pU für die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten angegebene Spanne dennoch in einer plausiblen Größenordnung liegt. Die Untergrenze der Patientenzahl mit einem Spätrezidiv stellt hingegen eine Unterschätzung dar, weil der pU für diese von einem zu geringen Anteil an der Gesamtzahl ausgeht.

Zu Unsicherheit führt allerdings, dass der pU die Inzidenz des Urothelkarzinoms mithilfe der Inzidenz des Harnblasenkarzinoms schätzt. Außerdem weisen die von ihm für die Anteile der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung herangezogenen Auswertungen einen hohen Anteil von Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Tumorstadium oder Metastasierungsstatus auf [16,17]. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit einiger vom pU herangezogener Quellen fraglich, die sich auf die Anteile einer platinhaltigen Chemotherapie, einer anschließenden Progression oder auf die Aufteilung der Zielpopulation hinsichtlich des Vorliegens eines Früh- oder Spätrezidiv beziehen [7,18-21,23-25,28].

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe von Nivolumab und Vinflunin sind plausibel.

Die vom pU für Gemcitabin und Cisplatin in der Kombinationstherapie ermittelten Jahrestherapiekosten stellen eine Unterschätzung dar. Für beide Wirkstoffe sind die Behandlungstage und somit auch die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe zu gering ausgewiesen. Außerdem setzt der pU für Gemcitabin bei der Berechnung der Arzneimittelkosten eine zu geringe Packungsanzahl pro Behandlungstag an. Für Cisplatin berücksichtigt der pU zudem für die wirtschaftlichste Berechnung Packungen von unterschiedlichen Herstellern.

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nivolumab ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	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 	Zusatznutzen nicht belegt
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. 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. c: für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche in Frage kommt G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Nivolumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie, davon:	1460–1872	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Diese führen jedoch zu gegenläufigen Abweichungen, sodass die vom pU für die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten angegebene Spanne dennoch in einer plausiblen Größenordnung liegt. Die Untergrenze der Patientenzahl mit einem Spätrezidiv stellt hingegen eine Unterschätzung dar, weil der pU für diese von einem zu geringen Anteil an der Gesamtzahl ausgeht. Zu Unsicherheit führt allerdings, dass der pU die Inzidenz des Urothelkarzinoms mithilfe der Inzidenz des Harnblasenkarzinoms schätzt. Außerdem weisen die von ihm für die Anteile der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung herangezogenen Auswertungen einen hohen Anteil von Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Tumorstadium oder Metastasierungsstatus auf [16,17]. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit einiger vom pU herangezogener Quellen fraglich, die sich auf die Anteile einer platinhaltigen Chemotherapie, einer anschließenden Progression oder auf die Aufteilung der Zielpopulation hinsichtlich des Vorliegens eines Früh- oder Spätrezidiv beziehen [7,18-21,23-25,28].
	mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)	1170–1299	
	mit einem Spätrezidiv (> 6 – 12 Monate)	33–496	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: 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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Kommentar
Nivolumab		Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	79 767,48	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Vinflunin		Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	67 823,20	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie ^b	Gemcitabin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie mit einem Spätrezidiv (> 6 – 12 Monate)	5415,84 ^c	Die Angaben des pU stellen eine Unterschätzung dar. Zum einen sind die Behandlungstage und somit auch die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe zu gering ausgewiesen. Zum anderen setzt der pU für Gemcitabin eine zu geringe Packungsanzahl pro Behandlungstag an. Für Cisplatin berücksichtigt der pU zudem für die wirtschaftlichste Berechnung Packungen von unterschiedlichen Herstellern. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
	Cisplatin		2261,00 ^c	
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. b: Für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche in Frage kommt. Cisplatin kann gemäß Fachinformation auch als Monotherapie angewendet werden [31]. Für die Kosten einer Monotherapie macht der pU keine Angaben. c: Die Angaben beziehen sich auf die Kosten einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Die Behandlung mit Nivolumab muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung der Infusion sollte durch geschultes Personal und unter Einhaltung besonderer Anforderungen an die Infrastruktur (insbesondere die aseptische Durchführung) erfolgen.

Nivolumab ist im Kühlschrank (2° C bis 8° C) zu lagern, nicht einzufrieren sowie in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort verwendet werden, eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch wurde bei Lagertemperaturen von 2° C bis 8° C nachgewiesen.

Nivolumab darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Patienten müssen während der Behandlung mit Nivolumab auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen empfohlen, ebenso Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät sowie Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Spezifisch für Patienten mit Urothelkarzinom sind Vorsichtshinweise zu fehlenden Erfahrungen bei Patienten mit einem anfänglichen ECOG Performance Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, enthalten.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Nivolumab sind in der Anlage II der SmPC hinterlegt. BMS setzt zusätzliche Kommunikationsmaterialien zur Risikominimierung entsprechend der Anforderungen der Zulassungsbehörde ein.

- *Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.*
- *Die Patientenkarte: Die Karte informiert den Patienten über wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Die Karte bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen, und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“*

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: 17.02.2017]. 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. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spilipoulou P, Calvo E et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1590-1598.
4. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3): 312-322.
5. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4454-4461.
6. Bellmunt J, Kerst JM, Vázquez F, Morales-Barrera R, Grande E, Medina A et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Ann Oncol* 13.04.2017 [Epub ahead of print].
7. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, Pili R, Petrylak D, Sternberg CN et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 2009; 115(18): 4110-4117.
8. Bristol-Myers Squibb. A phase II study of intravenous (IV) vinflunine in patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium: synopsis; final clinical study report for study CA183001. 12.10.2007.
9. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 02.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-183.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
12. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
13. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, Von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24(6): 1466-1472.
14. Simon R. Confidence intervals for reporting results of clinical trials. *Ann Intern Med* 1986; 105(3): 429-435.
15. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 16.01.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
16. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Sonderauswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten. 2017.
17. Tumorregister München. ICD-10 C67: Blasenkarzinom; Survival [online]. [Zugriff: 16.01.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC67_G-ICD-10-C67-Blasenkarzinom-Survival.pdf.
18. Roghmann F, Trinh QD, Braun K, Von Bodman C, Brock M, Noldus J et al. Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy. *Int J Urol* 2014; 21(2): 143-149.
19. Soave A, Dahlem R, Hansen J, Weisbach L, Minner S, Engel O et al. Gender-specific outcomes of bladder cancer patients: a stage-specific analysis in a contemporary, homogenous radical cystectomy cohort. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(3): 368-377.
20. Vetterlein MW, Seisen T, May M, Nuhn P, Gierth M, Mayr R et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy after radical cystectomy for locally advanced and/or pelvic lymph node-positive muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a propensity score-weighted competing risks analysis. *Eur Urol Focus* 18.07.2016 [Epub ahead of print].
21. Laurent M, Brureau L, Demery ME, Flechon A, Thuaut AL, Carvahlo-Verlinde M et al. Early chemotherapy discontinuation and mortality in older patients with metastatic bladder cancer: the AGEVIM multicenter cohort study. *Urol Oncol* 2017; 35(1): 34.e9-34.e16.

22. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: Langversion 1.1; AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL [online]. 11.2016 [Zugriff: 28.04.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>.
23. Yafi FA, Aprikian AG, Fradet Y, Chin JL, Izawa J, Rendon R et al. Surveillance guidelines based on recurrence patterns after radical cystectomy for bladder cancer: the Canadian Bladder Cancer Network experience. *BJU Int* 2012; 110(9): 1317-1323.
24. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC Jr, Gust K, Hautmann RE. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? *J Urol* 2009; 181(4): 1587-93.
25. Houede N, Locker G, Lucas C, Parra HS, Basso U, Spaeth D et al. Epicure: a European epidemiological study of patients with an advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) having progressed to a platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 752.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 03.2017 [Zugriff: 12.05.2017]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2017.pdf.
27. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. [Zugriff: 12.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=5FA15CC101A48A4B41F9A06BCD7AE3CB.cae2.
28. European Medicines Agency. Javlor: European public assessment report [online]. 2009 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000983/WC500039919.pdf.
29. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Richter A, Tobis J et al. Krebs in Schleswig-Holstein: Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. Lübeck: Schmidt-Römhild; 2014. (Schriftenreihe des Instituts für Krebs Epidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck; Band 10). URL: http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf.
30. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2015: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011 [online]. [Zugriff: 02.08.2017]. URL: https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/krebs_in_hessen_2015_0.pdf.
31. Teva. Cisplatin Teva 1 mg/ml: Fachinformation [online]. 2016 [Zugriff: 12.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Pierre Fabre Pharma. Javlor 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2014 [Zugriff: 12.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

33. Pfizer Pharma. Gemcitabin Hospira 38 mg/ml: Fachinformation [online]. 2016 [Zugriff: 12.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

34. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 2014 [Zugriff: 12.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Vom pU im Dossier eingeschlossene Studien

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Nivolumab						
CheckMate 032	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und Progression während oder nach mindestens einer platinhaltigen Chemotherapie ^b ; ECOG-PS 0 oder 1	Nivolumab (N = 78) ^c Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab (N = 26) ^d Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab (N = 105) ^d	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zur Progression, inakzeptablen Toxizität Nachbeobachtung: endpunktspezifisch alle 3 Monate bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	16 Zentren in Deutschland, Finnland, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 06/2014–laufend Datenschnitte 03/2016 11/2016	primär: ORR sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UE
CheckMate 275	offen, einarmig	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und Progression während oder nach mindestens einer platinhaltigen Chemotherapie; ECOG-PS 0 oder 1	Nivolumab (n = 270)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zur Progression, inakzeptablen Toxizität Nachbeobachtung: endpunktspezifisch alle 3 Monate bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	63 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Finnland, Italien, Japan, Polen, Spanien, Schweden, Tschechien, USA 03/2015–laufend Datenschnitte 05/2016 09/2016	primär: ORR sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UE, Lebensqualität

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Vinflunin						
Bellmunt 2009	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit Progression nach einer platinhaltigen Chemotherapie als Erstlinientherapie; ECOG-PS 0 oder 1	Vinflunin + BSC ^c (N = 253) BSC ^c (N = 117) ^c	Screening: k. A. Behandlung: bis zur Progression, inakzeptablen Toxizität oder Rücknahme der Einwilligungserklärung Nachbeobachtung: k. A.	83 Zentren in 21 Ländern 07/2005–01/2008	primär: Gesamtüberleben sekundär: ORR, UE, Lebensqualität
Bellmunt 2017	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie als Erstlinientherapie; ECOG-PS 0 oder 1	Vinflunin (N = 35) Cabazitaxel (N = 35) ^d	Screening: k. A. Behandlung: bis zur Progression oder inakzeptablen Toxizität Nachbeobachtung: k. A.	19 Zentren in Niederlande, Spanien 06/2013–unbekannt	primär: ORR sekundär: Gesamtüberleben, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Vinflunin						
Vaughn 2009	offen, einarmig	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit Progression oder Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Dosis platinhaltiger Chemotherapie als Erstlinientherapie	Vinflunin (N = 151)	Screening: k. A. Behandlung: bis zur Progression oder inakzeptablen Toxizität Nachbeobachtung: k. A.	75 Zentren in Australien, Frankreich, Griechenland, Indonesien, Italien, Kanada, Korea, Österreich, Philippinen, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Thailand, USA 01/2005–04/2007	primär: ORR sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 H.</p> <p>b: Es konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die eine Chemotherapie verweigert hatten. Aus den Studienunterlagen zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten geht hervor, dass nur 75 der 78 Patientinnen und Patienten eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben. Für diese Patientinnen und Patienten präsentiert der pU Ergebnisse.</p> <p>c: In der Studie CheckMate 032 bestand nach Progress die Möglichkeit zum Cross-over in einen Studienarm aus Nivolumab + Ipilimumab. Zum 1. Datenschnitt hatten 18 (23,1 %) der Patientinnen und Patienten gewechselt. Zum 2. Datenschnitt liegen keine Angaben vor.</p> <p>d: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e: BSC beinhaltet palliative Strahlentherapie, Antibiotika, Analgetika, Kortikosteroide und Transfusionen</p> <p>BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; ORR: objektive Ansprechrare; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin

Studie	Intervention / zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Vor- und Begleitmedikation
Studien mit Nivolumab		
CheckMate 032	Nivolumab 3 mg/kg KG, 60-minütige Infusion alle 2 Wochen keine Dosisänderung erlaubt Dosisverzögerung wegen UE erlaubt	<p>Erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1 platinhaltige Chemotherapie ▪ fokale Strahlentherapie einer isolierten Knochen- oder Gewebemetastase bis mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapie, Strahlentherapie, Biologika, (je bis 28 Tage vor Studienbeginn) ▪ experimentelle Anti-Tumor Impfung, antineoplastische Immuntherapie <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide zur Behandlung eines UE ▪ palliative Strahlentherapie von Knochen- oder Gewebemetastasen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent (außer zur Behandlung eines UE) ▪ immunsuppressive Medikamente ▪ andere antineoplastische Therapien (Chemotherapien, Hormontherapien, Strahlentherapie [außer palliativ])
CheckMate 275	Nivolumab 3 mg/kg KG, 60-minütige Infusion alle 2 Wochen keine Dosisänderung erlaubt Dosisverzögerung wegen UE erlaubt	<p>Erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1 platinhaltige Chemotherapie ▪ palliative Strahlentherapie bis mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapie, Strahlentherapie, Biologika (je bis 28 Tage vor Studienbeginn) ▪ antineoplastische Immuntherapie <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide mit minimaler systemischer Absorption (topisch, okular, intraartikular, intranasal, inhalativ) ▪ palliative Strahlentherapie und chirurgische Resektion bei Progress <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent (außer zur Behandlung eines UE) ▪ immunsuppressive Medikamente ▪ andere antineoplastische Therapien (Chemo-, Hormon-, Immun- oder Strahlentherapie [außer palliativ])

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin (Fortsetzung)

Studie	Intervention / zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Vor- und Begleitmedikation
Studien mit Vinflunin		
Bellmunt 2009	<p>Vinflunin als 20-minütige Infusion alle 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 320 mg/m² bei ECOG-PS 0, ohne vorangegangene Beckenbestrahlung ▪ 280 mg/m² bei ECOG-PS 1 oder ECOG-PS 0 und vorangegangener Beckenbestrahlung im 1. Zyklus, bei guter Verträglichkeit Erhöhung auf 320 mg/m² <p>Dosisverzögerung um maximal 2 Wochen und Dosisreduktion auf bis zu 250 mg/m² wegen UE erlaubt, danach keine Dosiserhöhung erlaubt</p>	<p>Erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 platinhaltige Chemotherapie als notwendige Vorbehandlung ▪ Strahlentherapie bis 30 Tage vor Randomisierung <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BSC (beinhaltet palliative Radiotherapie, Antibiotika, Schmerzmittel, Kortikosteroide und Transfusionen) <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Bellmunt 2017	<p>Vinflunin als Infusion alle 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 320 mg/m²: ≤ 75 Jahre mit ECOG-PS 0 und ohne vorangegangene Beckenbestrahlung ▪ 280 mg/m²: > 75 bis ≤ 80 Jahre und / oder ECOG-PS 1 und / oder mit Beckenbestrahlung ▪ 250 mg/m²: > 80 Jahre <p>Dosisverzögerung oder bis zu 2 Dosisreduktionen nach Fachinformation erlaubt</p>	<p>Erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 platinhaltige Chemotherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms als notwendige Vorbehandlung ▪ vorhergehende adjuvante oder neoadjuvante Therapie mit Rezidiv ≥ 6 Monate nach Ende der Therapie <p>Erlaubte und nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Vaughn 2009	<p>Vinflunin als 15–20-minütige Infusion alle 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 280 mg/m²: KPS 80–90, Kreatinin Clearance 20–60 ml/min, ≥ 75 Jahre oder vorangegangene Beckenbestrahlung im 1. Zyklus, bei guter Verträglichkeit Erhöhung auf 320 mg/m² ▪ 320 mg/m²: alle anderen Patienten; Dosisreduktion auf 280 mg/m² oder 250 mg/m² aufgrund von UE erlaubt; nach Dosisreduktion keine Erhöhung der Dosis erlaubt 	<p>Erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 2 Zyklen einer cisplatin- oder carboplatinhaltigen Chemotherapie (adjuvant, neoadjuvant oder im metastasierten Stadium), mit Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Ende der Therapie ▪ Strahlentherapie <p>Erlaubte und nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
<p>a: Es werden nur die vom pU ausgewerteten Studienarme dargestellt. BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht; KPS: Karnofsky Performance Status; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin

Studie Charakteristika Kategorie	CheckMate 032 Nivolumab	CheckMate 275	Bellmunt 2009	Bellmunt 2017 Vinflunin	Vaughn 2009
	N ^a = 78	N ^a = 270	N ^a = 253	N ^a = 35	N ^a = 151
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (11)	65 (9)	k. A.	64 (10)	66 [31; 83] ^b
Geschlecht [w / m], %	31 / 69	22 / 78	k. A.	20 / 80	20 / 80
ECOG-PS, n (%)					
0	42 (53,8)	145 (53,7)	72 (28,5)	22 (62,9)	k. A.
1	36 (46,2)	124 (45,9)	181 (71,5)	13 (37,1)	k. A.
3	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	k. A.
Ethnie, n (%)					
weiß	72 (92,3)	231 (85,6)	k. A.	35 (100)	130 (86,1)
andere	6 (7,7) ^c	39 (14,4) ^c	k. A.	0 (0)	21 (13,9) ^c
Region, n (%)					
Nordamerika	59 (75,6)	106 (39,3)	k. A.	0 (0)	k. A. ^d
Japan	0 (0)	23 (8,5)	k. A.	0 (0)	k. A.
andere	19 (24,4)	141 (52,2) ^e	k. A.	35 (100) ^f	k. A.
PD-L1-Status, n (%)					
< 1 %	42 (62,7)	146 (54,1) ^c	k. A.	k. A.	k. A.
≥ 1 %	25 (37,3)	124 (45,9) ^c	k. A.	k. A.	k. A.
unbekannt	11 (14,1)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Raucher, n (%)					
niemals	29 (37,2)	67 (24,8)	k. A.	k. A.	k. A.
aktuell / ehemalig	48 (61,5)	194 (71,9)	k. A.	k. A.	98 ^c (65)
unbekannt	1 (1,3)	9 (3,3)	k. A.	k. A.	k. A.
Progression nach vorhergehender platinbasierter Chemotherapie, n (%) ^g					
0 - ≤ 6 Monate	52 (72,2) ^c	215 (79,9) ^c	206 ^c (82,4)	k. A.	k. A. (78)
> 6 - ≤ 12 Monate	12 (16,7)	39 (14,5) ^c	k. A.	k. A.	30 (20)
> 12 Monate	7 (9,7)	15 (5,6)	k. A.	k. A.	3 (2)
unbekannt	1 (1,4)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	78 (100) ^h	204 (75,6) ⁱ	250 ⁱ (98,8) ^c	k. A.	146 (96,7) ^c
Studienabbruch, n (%)	1 (1,3)	9 (3,4) ^c ^k	k. A.	13 (37,1) ^c	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Nivolumab vs. Vinflunin (Fortsetzung)

a: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientinnen- und Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b: Median [Min; Max]
c: eigene Berechnung
d: davon 61 % in den USA
e: davon 135 (50 %) in Europa
f: davon 35 (100 %) in Europa
g: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die nach platinbasierter Chemotherapie einen Progress hatten.
h: davon 18 Therapiewechler
i: Die Angaben in der Tabelle beziehen sich auf den 1. DS. Angaben zum 2. DS: 215 (79,6 %).
j: davon 16 Todesfälle
k: Die Angaben in der Tabelle beziehen sich auf den 1. DS und beziehen sich auf 265 Patienten. Die übrigen 5 Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen, da sie weniger als 6 Monate nachbeobachtet wurden. Angaben zum 2. DS: 10 (3,7 %), bezogen auf 270 Patienten.
DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 14: Immunvermittelte UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 – weitere Untersuchungen:
 Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) – Studie CheckMate 032

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 78	
IMAE-Kategorie ^a	Schweregrad nach CTCAE	
	3–4 ^b	5
CheckMate 032 (Datenschnitt: 03/2016)		
Diarrhoe/Kolitis IMAEs	1 (1,3)	0 (0)
Hepatitis IMAEs	3 (3,8)	0 (0)
Pneumonitis IMAEs	1 (1,3)	0 (0)
Nephritis und Nierenfunktionsstörung IMAEs	1 (1,3)	0 (0)
Ausschlag IMAEs	1 (1,3)	0 (0)
a: Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit Ereignissen in die Analyse einbezogen, die immunmodulierende Medikation zur Behandlung dieses Ereignisses erhalten haben. b: eigene Berechnung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMAE: immunvermittelte UE; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 15: Immunvermittelte UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 – weitere Untersuchungen:
 Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) – Studie CheckMate 275

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 270	
IMAE-Kategorie	Schweregrad nach CTCAE	
	3–4 ^a	5
CheckMate 275 (Datenschnitt: 05/2016)		
Endocrine IMAEs		
Hypophysitis	1 (0,4)	0 (0)
Diarrhoe/Kolitis IMAEs ^b	5 (1,9)	0 (0)
Hepatitis IMAEs ^b	1 (0,4)	0 (0)
Pneumonitis IMAEs ^b	3 (1,1)	1 (0,4)
Nephritis und Nierenfunktionsstörung IMAEs ^b	2 (0,7)	0 (0)
Ausschlag IMAEs ^b	3 (1,1)	0 (0)
Überempfindlichkeit ^b	1 (0,4)	0 (0)
a: eigene Berechnung b: Bis auf endokrine Ereignisse wurden nur Patientinnen und Patienten mit Ereignissen in die Analyse einbezogen, die immunmodulierende Medikation zur Behandlung dieses Ereignisses erhalten haben. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMAE: immunvermittelte UE; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 16: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 – weitere Untersuchungen: Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) – Studie CheckMate 032

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 78	
	Schweregrad nach CTCAE	
	3–4 ^b	5
CheckMate 032 (Datenschnitt: 03/2016)		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5	33 (42,3)	24 (30,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (11,5)	1 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (12,8)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (5,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (11,5)	1 (1,3)
Untersuchungen	13 (16,7)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (3,8)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (10,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (3,8)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (12,8)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (14,1)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (9,0)	1 (1,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (1,3)	21 (26,9)
Gefaesserkrankungen	2 (2,6)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,3)	0 (0)
Augenerkrankungen	1 (1,3)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,3)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,3)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,3)	0 (0)
a: MedDRA Version: 18.1; 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 17: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 – weitere Untersuchungen: Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) – Studie CheckMate 275

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 270	
	Schweregrad nach CTCAE	
	3–4 ^b	5
CheckMate 275 (Datenschnitt: 05/2016)		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5	108 (40,0)	88 (32,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39 (14,4) ^c	7 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (13,7)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (4,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (9,6)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (18,1)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (7,4)	3 (1,1)
Untersuchungen	28 (10,4)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (2,2)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (7,0)	71 (26,3)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (3,7)	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (10,4)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (7,0)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,7)	0 (0)
Gefaesskrankungen	8 (3,0)	2 (0,7)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (2,6)	0 (0)
Herzkrankungen	5 (1,9)	2 (0,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	1 (0,4)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,5)	0 (0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (0,4)	0 (0)
a: MedDRA Version: 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: eigene Berechnung c: davon 1 Patientin oder Patient mit Progression 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 18: Ergebnisse des pU (Mortalität, Nebenwirkungen) – weitere Untersuchungen:
Nivolumab vs. Vinflunin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	CheckMate 032	CheckMate 275	Bellmunt 2009 ^a	Bellmunt 2017	Vaughn 2009
	Nivolumab		Vinflunin		
	Datenschnitt: 11/2016	Datenschnitt: 09/2016	Datenschnitt: k. A.		
	N = 75	N = 270	N = 253	N = 35	N = 151
Mortalität	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)				
Gesamtüberleben	10,18 ^b [7,26; 26,71] 45 (60,0)	8,57 [6,05; 11,27] 154 (57,0)	6,9 [5,7; 8,0] 204 (80,6 ^c)	8,35 [k. A.; k. A] k. A.	8,2 [6,8; 9,6] 108 (71,5 ^c)
Morbidität	keine verwertbaren Daten ^d				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine verwertbaren Daten ^d				
Nebenwirkungen^e	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)				
SUE	36 (48,0)	151 (55,9)	k. A.	k. A.	77 (51,0)
schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)	50 (66,7)	162 (60,0) ^f	– ^g	– ^g	121 (80,1)
Abbruch wegen UE	7 (9,3)	62 (23,0)	k. A.	3 (8,6)	33 (21,9)
spezifische UE	keine verwertbaren Daten ^h				
<p>a: die Publikation wird vom pU nur in der vorgelegten Sensitivitätsanalyse dargestellt b: In der Studie CheckMate 032 bestand nach Progress die Möglichkeit zum Cross-over in einen Studienarm aus Nivolumab + Ipilimumab. Zum 1. Datenschnitt hatten 18 (23,1 %) der Patientinnen und Patienten gewechselt. Zum 2. Datenschnitt liegen keine Angaben vor. c: eigene Berechnung d: keine verwertbaren Daten für die Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie e: Ereignisse bis zu 30 Tagen nach letzter Studienmedikation f: abweichende Angaben im Studienbericht zum 2. Datenschnitt: 141 (52,2) g: Nach Angabe des pU betrifft der Bericht zu schweren UE nur Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Studienmedikation („related adverse events“). h: selektive Darstellung Vinflunin-spezifischer UE in Modul 4 H</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	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
Anonym, Selbsthilfe Bund Blasenkrebs e. V., Bonn	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)?