

IQWiG-Berichte – Nr. 743

**Atezolizumab
(Urothelkarzinom
Erstlinientherapie) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-88
Version: 1.0
Stand: 27.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.12.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-88

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Vanessa Voelskow
- Ulrich Grouven
- Simone Johner
- Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Vjollcë Olluri
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	10
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	11
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	11
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	11
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	12
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	12
2.7.3.2 Studienpool	14
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	14
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	14
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	14
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	14
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	15
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	15
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	15

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	15
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	15
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	15
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	16
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	16
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	17
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	17
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	17
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	17
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	19
3.2.1	Behandlungsdauer	19
3.2.2	Verbrauch	19
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	19
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	20
3.2.6	Versorgungsanteile	20
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	20
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	21
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	21
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	21
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
5	Literatur	24
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab	4
Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab	6
Tabelle 5: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 6: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	21
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UICC	Union for International Cancer Control

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Atezolizumab in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms im ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet erstmalig zum 29.09.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der G-BA hat am 02.08.2018 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst [1]. Dies beruht auf dem Beschluss der EU-Kommission vom 02.07.2018 zu einer Zulassungseinschränkung. Aufgrund von Daten einer noch laufenden klinischen Studie zu Atezolizumab, in der sich ein verringertes Überleben in der Erstlinienbehandlung des Urothelkarzinoms bei Erwachsenen mit einer geringen Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression zeigte [2-4] wurde die Zulassung folgendermaßen geändert: Atezolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen, angezeigt [5]. Das Anwendungsbiet von Atezolizumab in der Indikation des Urothelkarzinoms nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie (siehe Dossierbewertung A17-52 [6]) ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.12.2018 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. 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 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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 Abs. 1 AM-NutzenV [7]
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 [8]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms im ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet erstmalig zum 29.09.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der G-BA hat am 02.08.2018 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst. Dies beruht auf dem Beschluss der EU-Kommission vom 02.07.2018 zu einer Zulassungseinschränkung, da sich in einer noch laufenden klinischen Studie zu Atezolizumab ein verringertes Überleben in der Erstlinienbehandlung des Urothelkarzinoms bei Erwachsenen mit einer geringen Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression zeigte. Die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.12.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie ungeeignet ist und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die Nutzenbewertung von Atezolizumab die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1	

Wie bereits im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie benennt der pU für die vorliegende Fragestellung Carboplatin + Gemcitabin als einzig relevante Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU keine Konsequenz, da die vorgelegten Daten für die Bewertung eines Zusatznutzens von Atezolizumab nicht geeignet sind.

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

Ergebnisse

Wie bereits im Dossier vom 25.09.2017, legt der pU in seinem aktuellen Dossier einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Die Daten entsprechen weitestgehend denen, die er bereits im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet vorgelegt hat. Diese sind jedoch – wie in der Erstbewertung (A17-51) beschrieben – vor allem in Bezug auf UEs unvollständig sowie die Effekte weiterhin nicht hinreichend groß, um auszuschließen, dass Unterschiede allein auf Störgrößen zurückzuführen sind. Die Daten sind weiterhin nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Die vorläufigen Ergebnisse der noch laufenden RCT IMvigor130, die zur Zulassungseinschränkung geführt hat, bekräftigen diese Einschätzung. Für die Nutzenbewertung sind aussagekräftige Ergebnisse dieser RCT zu allen patientenrelevanten Endpunkten abzuwarten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie ungeeignet ist und deren Tumoren eine Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die Nutzenbewertung von Atezolizumab die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1	

Wie bereits im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie [9] (dazugehörige Dossierbewertung A17-51 [10]), benennt der pU für die vorliegende Fragestellung Carboplatin + Gemcitabin als einzig relevante Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU keine Konsequenz, da die vorgelegten Daten für die Bewertung eines Zusatznutzens von Atezolizumab nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3).

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 Atezolizumab (Stand zum 23.10.2018)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 10.10.2018)
- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 23.10.2018)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.10.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.10.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 18.01.2019)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

Der pU legt einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Dieser ist jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden dargelegt.

Studienpool des pU

Wie im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendung legt der pU keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Zwar benennt der pU in seiner Studienliste eine RCT im aktuellen Anwendungsgebiet, schließt diese jedoch aufgrund eines nicht verfügbaren Ergebnisberichts aus (siehe weiter unten Ausführungen zur Studie IMvigor130). Da der pU darüber hinaus keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich identifizieren konnte, präsentiert er stattdessen einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien.

Der pU zieht wie im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet aufseiten von Atezolizumab die Kohorte 1 der Studie IMvigor210 [11] sowie aufseiten von Carboplatin + Gemcitabin die 1-armigen, prospektiven Studien Bamias 2007 [12], Bellmunt 2001 [13], Carles 2000 [14] und Linardou 2004 [15] sowie 1 Arm aus der RCT De Santis 2012 [16] zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Retrospektive klinische Studien schloss der pU bei seiner Informationsbeschaffung zur Erstlinientherapie mit Carboplatin + Gemcitabin aus.

Die Charakteristika der vom pU in seinem aktuellen Dossier erneut eingeschlossenen Studien finden sich in Anhang A der Erstbewertung A17-51 [10]. Der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien basiert wie im Dossier zur Erstbewertung auf den Gesamtpopulationen der Studien gemäß ursprünglich zugelassenem Anwendungsgebiet. Dies begründet der pU unter anderem damit, dass die zum Vergleich mit Carboplatin + Gemcitabin verfügbaren Studien ausnahmslos vor der Verfügbarkeit der PD-L1-Testung durchgeführt worden seien. Außerdem sei seiner Auffassung nach die Gesamtpopulation der Studie IMvigor210 weiterhin die adäquate Grundlage des Vergleichs, da der PD-L1-Status in der IMvigor210 keinen systematischen Einfluss auf die Ergebnisse habe. Die Daten der Population gemäß Zulassungseinschränkung stellt der pU für die Studie IMvigor210 deskriptiv dar. Von den 123 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, hatten 32 (etwa 26 % der Gesamtpopulation) einen Tumor, der eine PD-L1-Expression ≥ 5 % aufweist.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens

Die vom pU in seinem aktuellen Dossier zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogenen Daten entsprechen weitestgehend denen, die er bereits im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet vorgelegt hat. Ein Unterschied besteht darin, dass für die 1-armige Studie mit Atezolizumab (IMvigor210) ein aktuellerer Datenschnitt ausgewertet wurde. Das mediane Überleben in der Gesamtpopulation ist nach dem neuen Datenschnitt in der Studie IMvigor210 marginal länger (0,4 Monate) als nach dem zur Erstbewertung vorliegenden Datenschnitt. Für die Population gemäß aktueller Zulassung (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$) ist das mediane Überleben in der Studie IMvigor210 um 4 Monate kürzer als in der Gesamtpopulation. Die Datenlage zu den UEs ist wie in der Dossierbewertung A17-51 [10] unvollständig, da für einige UEs keine Vergleichsdaten vorliegen.

Da der vom pU vorgelegte Vergleich dem entspricht, den er bereits in seinem Dossier zur Nutzenbewertung im ursprünglichen Anwendungsgebiet vorgelegt hatte, findet sich die detaillierte Bewertung dessen in der Erstbewertung von Atezolizumab [10]. Wie dort beschrieben, können Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme unterschiedlicher Studien aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit allenfalls bei Vorliegen sehr großer Effekte gemacht werden. Solche Effekte liegen jedoch für die relevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesamtraten zu UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) UEs weiterhin nicht vor. Zusätzlich erlaubt die unvollständige Datenlage zu den UEs keinen sachgerechten Vergleich zwischen Atezolizumab und Carboplatin + Gemcitabin.

Insgesamt ist die Datenlage damit weiterhin unzureichend, um einen Zusatznutzen von Atezolizumab abzuleiten, insbesondere für die Population gemäß eingeschränkter Zulassung.

Neue Erkenntnisse aus einer RCT im Anwendungsgebiet bekräftigen die Einschätzung zur fehlenden Eignung der vom pU vorgelegten Daten

Bei der RCT, die zur Zulassungseinschränkung geführt hat, handelt es sich um die noch laufende 3-armige partiell verblindete Parallelgruppenstudie IMvigor130 [17,18]. Diese vergleicht Atezolizumab in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Gemcitabin mit entweder Cisplatin oder Carboplatin) (Arm A) mit Atezolizumab Monotherapie (Arm B) und Placebo in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Gemcitabin mit entweder Cisplatin oder Carboplatin) (Arm C). In die Studie wurden nicht vorbehandelte Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte unter anderem stratifiziert nach der vom Prüfarzt vor Randomisierung festgelegten Entscheidung, ob für die Patientin bzw. den Patienten eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist.

Das Anwendungsgebiet wurde eingeschränkt, nachdem vorläufige Daten dieser laufenden RCT ein verringertes Überleben bei Patientinnen und Patienten mit niedriger PD-L1-Expression für

Atezolizumab als Monotherapie im Vergleich mit einer platinbasierten Chemotherapie zeigten. Bei den ausgewerteten Daten handelt es sich um Snapshot-Daten einer ungeplanten Interimsanalyse, die im Rahmen der regelhaften Prüfungen durch das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) ausgewertet wurden [4]. Planmäßige Auswertungen fanden für diese Studie noch nicht statt. Gemäß dem Register ClinicalTrials.gov sind erste Auswertungen der Studie IMvigor130 für November 2020 geplant [17].

Der pU nennt diese RCT und gibt an, dass kein Ergebnisbericht verfügbar sei. Er geht nicht weiter auf diese Studie und die Interimsergebnisse ein, aufgrund derer die Zulassungsbeschränkung vorgenommen wurde. Das Studienprotokoll liegt Modul 5 bei.

Die vorläufigen Ergebnisse aus der noch laufenden Studie IMvigor130, die zur Zulassungseinschränkung geführt hat, bekräftigen die Einschätzung zur fehlenden Eignung der vom pU vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens. Für die Nutzenbewertung sind aussagekräftige Ergebnisse der oben genannten RCT zu allen patientenrelevanten Endpunkten abzuwarten.

Zusammenfassung

Die vom pU in seinem aktuellen Dossier zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogenen Daten entsprechen weitestgehend denen, die er bereits im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet vorgelegt hat. Die Daten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Die Daten der noch laufenden RCT IMvigor130 bekräftigen diese Einschätzung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Atezolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie ungeeignet ist und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1		

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der vorgelegten Daten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren 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 relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Wie im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet [9] benennt der pU als einzig relevante Vergleichstherapie Carboplatin + Gemcitabin. Die Begründung entspricht dabei ebenfalls im Wesentlichen der aus dem Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet. In seinem aktuellen Dossier gibt der pU zusätzlich an, dass die von ihm gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA in der ersten Nutzenbewertung von Atezolizumab unabhängig von der PD-L1 Expression akzeptiert worden sei. Die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patientinnen und Patienten, bei denen die Immunzellen im Tumor-Mikromilieu PD-L1 exprimieren, habe auf diese Abwägung keinen Einfluss.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt und weist dabei auf folgendes hin:

- Die von Leitlinien für dieses Patientenkollektiv empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ist im geplanten Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin stellt einen geeigneten Komparator dar. Die Wahl des Komparators ist im Dossier zu begründen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung hat die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU keine Konsequenz, da die vorgelegten Daten für die Bewertung eines Zusatznutzens von Atezolizumab nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Die Fragestellung des pU entspricht der aus dem Dossier zur Erstbewertung bis auf die Einschränkung der Population gemäß Zulassungseinschränkung. Für den Kommentar zur Fragestellung sei damit auf die Erstbewertung verwiesen [10]. Die Einschränkung der Population ist sachgerecht.

Die Einschlusskriterien des pU entsprechen ebenfalls weitestgehend denen aus dem Dossier zur Erstbewertung. Allerdings legt der pU im aktuellen Dossier als Einschlusskriterium für RCTs und für Studien mit Atezolizumab fest, dass das lokal fortgeschrittene und metastasierte Urothelkarzinom als Union for International Cancer Control(UICC)-Stadium-IV operationalisiert sein muss. Diese Einschränkung auf ein UICC-Stadium ist nicht ausreichend sensitiv. Es ist unklar, inwiefern dadurch Studien übersehen werden könnten, die das lokal

fortgeschrittene und metastasierte Urothelkarzinom anders operationalisieren. Da es jedoch keinen Hinweis darauf gibt, dass der pU dadurch relevante Studien ausgeschlossen hat, bleibt dies ohne Konsequenz. Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet schränkt der pU die Patientenpopulation auf Patientinnen und Patienten ein, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen. Diese Einschränkung hinsichtlich der PD-L1-Expression nimmt der pU für Studien mit der Vergleichstherapie für weitere Untersuchungen nicht vor.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

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

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

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE sowie Embase in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat die Recherche mit einem Suchblock zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom stark eingeschränkt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind.

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

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

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

Dabei wurde zwar eine für das aktuelle Anwendungsgebiet laufende RCT zu Atezolizumab gefunden, für die allerdings laut pU noch kein Ergebnisbericht vorliegt (siehe Abschnitt 2.3).

Weitere Untersuchungen

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien hat der pU separate bibliografische Recherchen zu Atezolizumab sowie zu einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin + Gemcitabin durchgeführt.

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

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE sowie Embase in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat die Recherche mit einem Suchblock zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom stark eingeschränkt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien hat der pU Suchen in Studienregistern zu Atezolizumab sowie zur Kombinationschemotherapie mit Carboplatin + Gemcitabin durchgeführt.

Die Suchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien zu Atezolizumab sowie zu einer Kombinationschemotherapie mit

Carboplatin + Gemcitabin ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu den weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da der pU keine geeigneten Daten für einen Vergleich von Atezolizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (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 wie in seinem Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet 6 Studien ein und nimmt einen Vergleich einzelner Arme aus diesen Studien vor. Auf der Seite von Atezolizumab schließt der pU die Studie IMvigor210 ein [11], aufseiten von Carboplatin + Gemcitabin schließt er die Studien Bamias 2007 [12], Bellmunt 2001 [13], Carles 2000 [14], Linardou 2004 [15] sowie De Santis 2012 [16] ein.

Wie in der Erstbewertung beschrieben sind die vorgelegten Daten nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

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

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

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

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

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

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

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

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Wie im Dossier zur Erstbewertung beziehen sich die Ausführungen des pU zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossenen Studien: IMvigor210 auf der Atezolizumab-Seite [11] und Bamias 2007 [12], Bellmunt 2001 [13], Carles 2000 [14], Linardou 2004 [15] sowie De Santis 2012 [16] aufseiten von Carboplatin + Gemcitabin. Da die vorgelegten Daten jedoch für die Bewertung eines Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3), werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht kommentiert.

2.7.8.2 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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet erneut basierend aus seinem Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin ab. In seiner Bewertung begründet der pU seine Einschätzung auf die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Gesamtüberleben und Nebenwirkungen.

Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

Diese entspricht weitestgehend der aus dem Dossier zur Erstbewertung. Für die Studie IMvigor130 – das heißt der RCT, die zur Zulassungseinschränkung führte – beschreibt der pU, dass die Daten dieser laufenden Studie weiterhin verblindet und Ergebnisse zum Gesamtüberleben voraussichtlich erst im Jahr 2020 oder 2021 verfügbar seien.

Wie bereits in der Erstbewertung geschrieben ist die Begründung für die Verwendung eines Vergleichs basierend auf einzelnen Armen unterschiedlicher Studien nachvollziehbar. Allerdings ist die Datenlage, wie bereits in A17-51 beschrieben unzureichend, um Aussagen zum Zusatznutzen von Atezolizumab zu treffen. Die vorläufigen Ergebnisse aus der noch laufenden Studie IMvigor130, die zur Zulassungseinschränkung geführt hat, bekräftigen dabei die Einschätzung zur fehlenden Eignung der vom pU vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens (siehe auch Abschnitt 2.3).

2.7.9.3 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.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Da für die vorliegende Bewertung keine geeigneten Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt wurden, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU herangezogenen Endpunkte nicht kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Urothelkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Atezolizumab als Monotherapie wird gemäß der Fachinformation angewendet bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom

- nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie oder
- die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen [5].

Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung ist lediglich die 2. Patientengruppe.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der UICC-Klassifikation.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den großen Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie nicht geeignet ist und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen, da für diese Patientengruppe derzeit keine zugelassene Standardtherapie existiert. Laut pU bestehen die Behandlungsziele insbesondere in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, einer Verbesserung der Verträglichkeit der Therapie und einer Erhaltung oder Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in mehreren Schritten. Er argumentiert, dass Mortalitätsdaten für die Schätzung der Zielpopulation geeignet sind aufgrund des rasch fortschreitenden Krankheitsverlaufs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium und der kurzen Restlebenszeit.

Jedoch verwendet der pU diese Anzahl nicht weiter, sondern zieht als Basis für die Berechnung der GKV-Zielpopulation die Patientenzahlen des G-BA-Beschlusses vom 16.03.2018 zur Erstbewertung von Atezolizumab [19] heran. Gemäß dem G-BA-Beschluss sind 800 bis 1400 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Behandlung mit Cisplatin nicht geeignet ist.

Der Zulassungsstudie IMvigor210 [11] entnimmt der pU, dass 26,9 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine PD-L1-Expression ≥ 5 % aufwiesen. Somit errechnet er insgesamt eine Anzahl von 215 bis 377 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Basierend auf Mortalitätsdaten berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Diese Anzahl betrachtet er jedoch nicht weiter, sondern zieht als Basis für die Berechnung der GKV-Zielpopulation die Patientenzahlen des G-BA-Beschlusses vom 16.03.2018 zur Erstbewertung von Atezolizumab [19] heran. Daher werden im Folgenden nur diese Patientenzahlen betrachtet.

Das Heranziehen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem Beschluss des G-BA [19] zu Atezolizumab ist nachvollziehbar. Die vom G-BA beschlossene Spanne von 800 bis 1400 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen wird, stammen aus dem Dossier zu Pembrolizumab [20]. In der damaligen Dossierbewertung [21] wurde auf eine Unterschätzung aufgrund folgender Punkte hingewiesen, die auch für die vorliegende Dossierbewertung zutreffen:

- Berücksichtigung der Niereninsuffizienz als einziges Kriterium dafür, dass Patientinnen und Patienten nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind. Es können aber grundsätzlich auch andere Ursachen, wie beispielsweise Myelosuppression, cisplatinbedingter Neuropathie oder Hörschädigungen dazu führen, dass Patientinnen und Patienten nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind [22].
- Einschränkung auf Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium IV. Gemäß Fachinformation [5] umfasst das Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Dementsprechend sind auch frühere Stadien zu berücksichtigen.
- Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten ausschließlich mit Harnblasenkarzinom (C67), deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und deren Erkrankung ins Stadium IV fortschreitet.

Der Anteilswert von 26,9 % zur Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 5 % aufweisen, ist mit Unsicherheit versehen, da dieser Wert sich nur auf die 1-armige Phase 2 Zulassungsstudie bezieht. Grundsätzlich ist anzumerken, dass sich Anteilswerte aus klinischen Studien aufgrund der Selektivität der Studienpopulation nur bedingt für epidemiologische Fragestellungen nutzen lassen.

Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund der genannten Punkte von einer Unterschätzung auszugehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schreibt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bis zum Jahr 2023 fort. Dabei geht er von konstanten altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Mortalitätsraten aus, für die er die jeweiligen Mittelwerte der Jahre 2013 bis 2015 zugrunde legt. Es ergibt sich ein geringfügiger Anstieg der Zielpopulation aufgrund demografischer Veränderungen.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinientherapie), folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Der pU wählt hier die Kombinationstherapie Carboplatin + Gemcitabin mit Verweis auf Angaben in Leitlinien. Diese Kombinationstherapie ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen, weshalb Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen [23,24] fehlen. Insgesamt können die Angaben des pU hierdurch nicht bewertet werden.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Monotherapie mit Atezolizumab entsprechen der Fachinformation [5].

Atezolizumab wird gemäß Fachinformation alle 3 Wochen mit einer Dosierung von 1200 mg verabreicht [5]. Der pU geht von einer Behandlungsdauer von 17 Tagen pro Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [5].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt für Atezolizumab korrekt den Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Er vernachlässigt jedoch die weiteren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es können zusätzliche Abrechnungsziffern gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) angesetzt werden. Dazu zählt beispielsweise die Überwachung der Schilddrüsenfunktion bei Atezolizumab. Für die Infusionstherapie könnten ebenfalls entsprechende EBM-Positionen abgerechnet werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten von Atezolizumab beziffert der pU mit 76 441,01 € Davon entfallen 75 234,01 € auf die Arzneimittelkosten und 1207,00 € auf die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Angaben sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nennt Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Atezolizumab [5]. Weiterhin gibt er an, dass aufgrund der Dynamik in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms eine belastbare Abschätzung der zukünftigen Versorgungsanteile von Atezolizumab nicht möglich sei.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Atezolizumab sowie zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Atezolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Atezolizumab als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms, für die eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen wird, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Atezolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinientherapie)	215–377	Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Atezolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinientherapie)	76 441,01	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Atezolizumab sowie zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes		18 163,21	Die vom pU ausgewählte Kombinationstherapie (Carboplatin + Gemcitabin) ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es fehlen daher Angaben zur üblichen Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen. Hierdurch können die Angaben des pU nicht bewertet werden.
<p>a: Angabe des pU; die Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Therapie beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie beinhalten die Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

PD-L1-Testung bei Patienten mit UC

Patienten mit nicht vorbehandeltem UC sollten für eine Behandlung anhand einer, mittels eines validierten Tests bestätigten Tumor-PD-L1-Expression ausgewählt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1.200 mg, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Initialdosis muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden.

Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO; Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Atezolizumab (Urothelkarzinom) [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3439/2018-08-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_Veranlassung-erneute-NB.pdf.
2. European Medicines Agency. EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer: data show lower survival in some patients with low levels of cancer protein PD-L1 [online]. 01.06.2018 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer_en.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO; Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Atezolizumab (Urothelkarzinom) [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5172/2018-08-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_TrG.pdf.
4. European Medicines Agency. Tecentriq: European public assessment report; variation EMEA/H/C/004143/II/0010 [online]. 31.05.2018 [Zugriff: 18.02.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
5. Roche Pharma. Fachinformation Tecentriq (Atezolizumab). 07.2018.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (Urothelkarzinom nach Chemotherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-52 [online]. 22.12.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 575). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-52_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
7. 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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.

9. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 25.09.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/315/>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-51 [online]. 22.12.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 574). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-51_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
11. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389(10064): 67-76.
12. Bamias A, Lainakis G, Kastritis E, Antoniou N, Alivizatos G, Koureas A et al. Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology* 2007; 73(5-6): 290-297.
13. Bellmunt J, De Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(17): 2212-2215.
14. Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000; 59(1): 24-27.
15. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology* 2004; 64(3): 479-484.
16. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30(2): 191-199.
17. Hoffmann-La Roche. Study of atezolizumab as monotherapy and in combination with platinum-based chemotherapy in participants with untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 16.11.2018 [Zugriff: 25.01.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807636>.
18. Hoffmann-La Roche. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 antibody) as monotherapy and in combination with platinum-based chemotherapy in patients with untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: study IMvigor130; protocol [unveröffentlicht]. 2018.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Atezolizumab [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-315/2018-08-02_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-314.pdf.
20. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 06.09.2017 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2069/2017-09-06_Modul3A_Pembrolizumab.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-46 [online]. 13.12.2017 [Zugriff: 29.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 568). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-46_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
22. Teva. Cisplatin Teva 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 08.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Fresenius Kabi Deutschland. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 31.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Fresenius Kabi Oncology. Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Alfred Marenbach, 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 pharmazeutischen 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)?