



Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)

Vom 21. Dezember 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss.....	15
6. Anhang.....	19
6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger.....	19
B. Bewertungsverfahren	22
1. Bewertungsgrundlagen.....	22
1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
1.2 Nutzenbewertung	22
1.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
1.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	22
1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
1.2.4 Therapiekosten.....	22
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	29
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	30
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	30

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	33
5.2	Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH	85
5.3	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	89
5.4	Stellungnahme Merck Serono GmbH	95
5.5	Stellungnahme Pierre Fabre Pharma GmbH	101
5.6	Stellungnahme DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie	109
5.7	Stellungnahme Merck Serono GmbH	121
5.8	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	125
5.9	Stellungnahme AstraZeneca GmbH	135
5.10	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	140
D.	Anlagen	143
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	143
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	163

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Nivolumab wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 7. Januar 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Nivolumab im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 2. Juni 2017 hat Nivolumab die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. Juni, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) (OPDIVO) gemäß Fachinformation (Zulassung vom 2. Juni 2017)

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

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

- Vinflunin

oder

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

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

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Für die Therapie des Urothelkarzinoms sind die Wirkstoffe Cisplatin, Doxorubicin, Gemcitabin, Methotrexat, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Vinflunin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in der vorliegenden Therapiesituation nicht angezeigt.
- zu 3. Zur Arzneimitteltherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Therapie liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Vinflunin weist bei insgesamt limitierter Evidenz im hier vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund seiner Zulassungsstudie derzeit noch den umfassendsten Evidenzkörper auf. Im Rahmen der Zulassungsstudie wurden jedoch vornehmlich Patienten untersucht, die innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie rezidierten. Vinflunin ist für diese Patienten mit frühem Rezidiv als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

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

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

In den für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie heranzuziehenden Leitlinien liegen des Weiteren keine Empfehlungen für eine Monotherapie mit Methotrexat oder Doxorubicin vor.

Seit Kurzem stehen im Anwendungsgebiet zudem Wirkstoffe aus der Gruppe der PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert jedoch derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einzelner Arme der Studien CheckMate032, CheckMate275, Bellmunt 2009, Bellmunt 2017 und Vaughn 2009 nicht-adjustiert gegenüber.

In den Nivolumab-Studien (CheckMate032 und CheckMate275) und den Studien von Bellmunt wurden Patienten mit gutem bis sehr gutem Allgemeinzustand untersucht, deren fortgeschrittenes Urothelkarzinom nach platinhaltiger Erstlinien-Chemotherapie progredient war. In der Studie von Vaughn wurde der ECOG-Performance-Status nicht erhoben.

In den beiden herangezogenen Armen der CheckMate-Studien wurden die Patienten in fachinformationskonformer Dosierung alle 2 Wochen mit Nivolumab behandelt, jeweils bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten. Als primärer Endpunkt wurde jeweils die objektive Ansprechrates erhoben. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, unerwünschte Ereignisse und Morbiditätsparameter (visuelle Analogskala des EQ-5D) erhoben. In Studie CheckMate275 wurde zudem die Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erfasst.

Die laufende, einarmige Phase II Studie CheckMate275 wird an 63 Zentren weltweit durchgeführt. Insgesamt 270 Studienpatienten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den vorliegenden Vergleich herangezogen.

CheckMate032 ist eine ebenfalls noch andauernde, nicht verblindete Phase I/II Studie zum Vergleich von Nivolumab als Monotherapie und der Kombination mit Ipilimumab. In insgesamt 16 Zentren in Europa und Nordamerika wurden Patienten eingeschlossen. 78 Patienten im Studienarm mit Nivolumab-Monotherapie wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Vergleich berücksichtigt.

Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin wurden den Studien Bellmunt 2009, Bellmunt 2017 und Vaughn 2009 entnommen.

In der im Zeitraum zwischen 2005 und 2008 durchgeführten, offenen, multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studie Bellmunt 2009 wurde Vinflunin mit Best-Supportive-Care verglichen. Insgesamt 370 Patienten wurden untersucht, wovon 253 mit Vinflunin, zusätzlich zu Best-Supportive-Care, behandelt wurden. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde das Gesamtüberleben erhoben. Neben der objektiven Ansprechrates wurden zudem unerwünschte Ereignisse und die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Die vorliegende Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nur im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt, da ein höherer Anteil der Patienten einen schlechteren Gesundheitszustand aufwies als die Patienten in den Studien mit Nivolumab.

Die offene, randomisierte und kontrollierte Studie Bellmunt 2017 diente dem Vergleich von Vinflunin und Cabazitaxel. Die Studie wurde in den Niederlanden und in Spanien durchgeführt. Jeweils 35 Patienten erhielten eine der beiden Interventionen. In dieser Studie wurde die objektive Ansprechrates als primärer Endpunkt erhoben. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

In der einarmigen Studie Vaughn 2009 wurden das Gesamtüberleben, die Ansprechrates und die Nebenwirkungen von 151 Patienten unter Behandlung mit Vinflunin untersucht. Die Studie wurde zwischen 2005 und 2007 an 75 Zentren weltweit durchgeführt.

Auf Grundlage der vorgelegten Nachweise sind vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen können nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Solche großen Unterschiede liegen mit Ausnahme von einigen spezifischen hämatologischen unerwünschten Ereignissen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht vor. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde insbesondere auf Chemotherapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse abgestellt, die aufgrund der Wirkmechanismen der zu vergleichenden Interventionen eher im Rahmen der Behandlung mit der Vergleichstherapie zu erwarten sind. Die für die Substanzklasse der PD-L1-Inhibitoren charakteristischen immunvermittelten Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutische Unternehmer nicht im Vergleich dargestellt, da Ergebnisse hierzu für Vinflunin nicht verfügbar waren. Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen somit nur unvollständige Ergebnisse vor, die es nicht erlauben, die unerwünschten Ereignisse von Nivolumab und Vinflunin in Ihrer Gesamtheit umfassend zu vergleichen. Aufgrund der unvollständigen Datenlage werden die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse als relevanter für den hier vorzunehmenden Vergleich erachtet als die vom Unternehmer ausgewählten spezifischen Nebenwirkungen. Dabei zeigten sich keine relevanten Unterschiede zugunsten von Nivolumab, bzw. keine Unterschiede, die hinreichend sicher maßgeblich auf positive Effekte von Nivolumab zurückgeführt werden können. Insbesondere liegt auch hinsichtlich der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen kein relevanter Unterschied zwischen den Interventionen vor.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität wurden keine Ergebnisse vorgelegt, die sich für einen Vergleich der Therapien eignen.

Selbst wenn die nicht-adjustierten historischen Vergleiche herangezogen werden könnten, bestünden erhebliche Zweifel hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patienten im deutschen Versorgungskontext. Der Allgemeinzustand der in den Nivolumab-Studien untersuchten Patienten war gut. Hinsichtlich des ECOG Performance-Status war der Gesundheitszustand der Patienten in den CheckMate-Studien signifikant besser als in den Studien zu Vinflunin. Nach Aussagen in den Stellungnahmen medizinischer Experten und in Anbetracht des im Allgemeinen schnellen Voranschreitens der Erkrankung sind die Patienten im Behandlungsalltag als wesentlich morbider einzuschätzen. Diese Diskrepanz ist insbesondere vor dem Hintergrund kritisch zu sehen, dass der ECOG Performance-Status im vorliegenden Anwendungsgebiet ein anerkannter Prognosefaktor ist. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand weisen dabei eine bedeutsam schlechtere Prognose auf.

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie kann eine Behandlung gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Nivolumab und einer zytotoxischen Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers sowie die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG bezüglich der Anzahl der Patienten zugrunde gelegt.

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

Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. Die Zahlen stellen eine näherungsweise Schätzung auf Basis der derzeit verfügbaren, im vorliegenden Verfahren vorgelegten Angaben dar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu OPDIVO (Wirkstoff: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. November 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

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

Patienten, die mit OPDIVO behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO informiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2017).

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Nivolumab</i>				
Nivolumab	1 x alle 2 Wochen	26	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Vinflunin</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Vinflunin	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 1)²</i>				
Cisplatin	1 x alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	1	13 – 17
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 2)²</i>				
Cisplatin	5 Tage lang alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	5	65 – 85
<i>Cisplatin + Gemcitabin²</i>				
Cisplatin	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Gemcitabin	Jeweils an Tagen 1, 8 und 15 eines 28 Tage Zyklus	13	3	39

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Nivolumab</i>					
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	26	52 DFL mit 100 mg 26 DFL mit 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Vinflunin</i>					
Vinflunin	320 mg/m ² KOF	604,8 mg	2 x 250 mg 3 x 50 mg	17	34 DFL mit 250 mg 51 DFL mit 50 mg

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

<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 1)²</i>					
Cisplatin	50 – 120 mg/m ² KOF	94,5 mg – 226,8 mg	1 x 100 mg – 2 x 100 mg 1 x 50 mg	13 – 17	13 DFL mit 100 mg – 34 DFL mit 100 mg 17 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 2)²</i>					
Cisplatin	15 – 20 mg/m ² KOF	28,4 mg – 37,8 mg	50 mg	65 – 85	65 DFL mit 50 mg – 85 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin + Gemcitabin²</i>					
Cisplatin	70 mg/m ² KOF	132,3 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg	13	13 DFL mit 100 mg 13 DFL mit 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² KOF	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 DFL mit 1 000 mg
Verwendete Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche					

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nivolumab	534,88 € 40 mg, 1 DFL	504,10 € [1,77 € ³ ; 29,01 € ⁴]
Nivolumab	1 320,73 € 100 mg, 1 DFL	1 246,44 € [1,77 € ³ ; 72,52 € ⁴]
Vinflunin	325,80 € 50 mg, 1 DFL	306,60 € [1,77 € ³ ; 17,43 € ⁴]
Vinflunin	1 583,32 € 250 mg, 1 DFL	1 494,40 € [1,77 € ³ ; 87,15 € ⁴]
Cisplatin	47,37 € 50 mg, 1 DFL	43,87 € [1,77 € ³ ; 1,73 € ⁴]

³ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 DFL	71,39 € [1,77 € ³ ; 3,10 € ⁴]
Gemcitabin	74,21 € 1 000 mg, 1 DFL	69,44 € [1,77 € ³ ; 3,00 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (sogenannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Wirkstoff Art der Leistung Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ⁵	Kosten pro Leistung ⁶	Behand- lungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin					
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag:					
Cisplatin Dosierungs- schema 1 ⁷	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €; 9,81 €)	9,11 €	13 – 17	118,43 € – 154,87 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ⁸	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €; 9,81 €)	9,11 €	13	118,43 €

⁵ § 130 SGB V und § 130a SGB V.

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

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

⁸ Zusätzlich zur Hydrierung.

Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag:					
Cisplatin Dosierungs- schema 1	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	13 – 17	127,06 € – 258,87 €
Cisplatin Dosierungs- schema 2	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	65 – 85	635,31 € – 1 294,35 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	13	127,06 €

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 6. Juni 2016, eingegangen am 6. Juni 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26.

Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Juli 2016 statt.

Am 30. Juni 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Juli 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. September 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Oktober 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2017 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	1. November 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. November 2017 28. November 2017 4. Dezember 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 21. Dezember 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Dezember 2017 (BAnz AT 04.01.2018 B6), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 17. November 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)

Beschluss vom: 21. Dezember 2017

In Kraft getreten am: 21. Dezember 2017

BAnz AT 16.01.2018 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juni 2017):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

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

- Vinflunin

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vinflunin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

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

ca. 1 500 bis 1 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu OPDIVO (Wirkstoff: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. November 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

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

Patienten, die mit OPDIVO behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO informiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	77 921,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vinflunin	66 446,20 €
Cisplatin-Monotherapie ¹ (Dosierungsschema 1)	928,07 € - 3 173,05 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>127,06 € - 413,74 €</i>
Gesamt	1 055,13 € - 3 586,79 €
Cisplatin-Monotherapie ¹ (Dosierungsschema 2)	2 851,55 € - 3 728,95 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>635,31 € - 1 294,35 €</i>
Gesamt	3 486,86 € - 5 023,30 €
Cisplatin + Gemcitabin ¹	6 914,70 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>245,49 €</i>
Gesamt	7 160,19 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.12.2017)

¹ Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie kommt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patienten mit Rezidiv nach frühestens 6 bis 12 Monaten in Frage.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<i>Art der Leistung:</i> a = Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern b = Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung					
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	a	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Vinflunin	b	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin-Monotherapie	b	81 €	1 - 5	13 - 85	1 053 € - 6 885 €
<i>Cisplatin + Gemcitabin</i>					
Cisplatin	b	81 €	1	13	1 053 €
Gemcitabin	b	81 €	3	39	3 159 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Dezember 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 21. Dezember 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Dezember 2017 (BAnz AT 04.01.2018 B6), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 17. November 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juni 2017):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

– Vinflunin

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

– Vinflunin

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vinflunin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

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

ca. 1 500 bis 1 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu OPDIVO (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. November 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

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

Patienten, die mit OPDIVO behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO informiert werden.

**4. Therapiekosten****Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	77 921,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vinflunin	66 446,20 €
Cisplatin-Monotherapie ¹ (Dosierungsschema 1) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	928,07 € bis 3 173,05 € 127,06 € bis 413,74 €
Gesamt	1 055,13 € bis 3 586,79 €
Cisplatin-Monotherapie ¹ (Dosierungsschema 2) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	2 851,55 € bis 3 728,95 € 635,31 € bis 1 294,35 €
Gesamt	3 486,86 € bis 5 023,30 €
Cisplatin + Gemcitabin ¹ zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	6 914,70 € 245,49 €
Gesamt	7 160,19 €

¹ Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie kommt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patienten mit Rezidiv nach frühestens 6 bis 12 Monaten in Frage.

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
--------------------------	------------------	--------------------	-------------------	-----------------------------	-----------------------------

Art der Leistung:

a = Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern

b = Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Zu bewertendes Arzneimittel:

Nivolumab	a	71 €	1	26	1 846 €
-----------	---	------	---	----	---------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vinflunin	b	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin-Monotherapie	b	81 €	1 bis 5	13 bis 85	1 053 € bis 6 885 €
Cisplatin + Gemcitabin					
Cisplatin	b	81 €	1	13	1 053 €
Gemcitabin	b	81 €	3	39	3 159 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Dezember 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Oktober 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom (fortgeschritten/metastasiert))
Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom (fortgeschritten/metastasiert))



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom (fortgeschritten/metastasiert))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo®
- **Therapeutisches Gebiet:** Urothelkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.10.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.10.2017
- **Beschlussfassung:** Ende Dezember 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO Nivolumab

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-293)

- [Modul 1 \(667,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1981/2017-06-30_Modul1H_Nivolumab.pdf)
- [Modul 2 \(512,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1982/2017-06-30_Modul2H_Nivolumab.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/300/>

02.10.2017

- [Modul 3 \(2,3 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1983/2017-06-30_Modul3H_Nivolumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1983/2017-06-30_Modul3H_Nivolumab.pdf)
- [Modul 4 \(8,2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1984/2017-06-30_Modul4H_Nivolumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1984/2017-06-30_Modul4H_Nivolumab.pdf)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(185,1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1985/Unterlage-nach-Kapitel5_%C2%A717-Abs1-VerfO_Nivolumab_D-293.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1985/Unterlage-nach-Kapitel5_%C2%A717-Abs1-VerfO_Nivolumab_D-293.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,6 MB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1987/2017-07-01_Informationen-zVT_Nivolumab_D-293.pdf)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1987/2017-07-01_Informationen-zVT_Nivolumab_D-293.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, das eine Krankheitsprogression während oder nach einer Platin-haltigen Chemotherapie hat, ist:

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

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

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

Stand der Information: Juli 2016

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.10.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(466,2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1986/2017-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Nivolumab_D-293.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1986/2017-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Nivolumab_D-293.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.10.2017
- Mündliche Anhörung: 06.11.2017
Bitte melden Sie sich bis zum 27.10.2017 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/300/>

02.10.2017

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom (fortgeschritten/metastasiert))
Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.10.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Nivolumab%20-%202017-07-01-D-293>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Nivolumab - 2017-07-01-D-293). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 06.11.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 27.10.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Dezember 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/)
- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/)
- [Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/231/)
- [Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/232/)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/300/>

02.10.2017

- [Verfahren vom 15.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/240/>)
- [Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/>)
- [Verfahren vom 01.06.2017 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/>)
- [Verfahren vom 15.06.2017 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/297/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.11.2017 um 10.00 Uhr Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 06.11.2017

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.10.2017
MSD SHARP & DOHME GMBH	14.10.2017
Roche Pharma AG	20.10.2017
Merck Serono GmbH	21.10.2017
Pierre Fabre Pharma GmbH	22.10.2017
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie	23.10.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.10.2017
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.10.2017
AstraZeneca GmbH	23.10.2017
Lilly Deutschland GmbH	23.10.2017

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herrmann, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Kusick, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfeil, Hr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Sahakyan, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wieland-Schulz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Hildebrandt, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Buhck, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Roigas, Hr. Dr. Prof.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schraishuhn, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						

Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Spehn, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Ebsen, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Emig, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Schymura, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23.10.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®) (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom (fortgeschritten/metastasiert); 2017-07-01-D-293)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) Arnulfstraße 29, 80636 München

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B-MS	Bristol-Myers Squibb
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
IMAE	immunvermittelte UE
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PT	preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality Of Life Questionnaire-Core 30
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch Institut
SAS	Statistical Analysis Software
SAP	statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit dem 02. Juni 2017 ist Nivolumab (Opdivo®) als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie zugelassen [1]. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 02.10.2017 die Veröffentlichung der Dossierbewertung [2] des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Es handelt sich um eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, so dass eine vollständige Dossierbewertung durch das IQWiG erfolgte.</p> <p>Bristol-Myers Squibb möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zusammenfassung</p> <p>Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf nachstehende Punkte der Dossierbewertung im Detail eingegangen:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Ableitung des Zusatznutzens: Dramatischer Effekt auf der Basis eines historischen Vergleichs2) Stellungnahme zu spezifischen Aspekten der Dossierbewertung<ol style="list-style-type: none">2.1 Immunvermittelte UE2.2 Nicht-Vorliegen von CSRs zur Prüfung der Ergebnisse aus Modul 42.3 Inkonsistenzen in den UE mit Grad 3-4 in den Tabellen in Modul 4	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">2.4 UE mit Grad 52.5 Inkonsistenzen in den Ergebnissen zum PFS2.6 Literaturrecherche – Evidenzbasis2.7 Fehlende Beschreibung der Methodik zur Bestimmung des HR für das Gesamtüberleben3) Epidemiologie und Kosten<ul style="list-style-type: none">3.1 Herleitung der Patientenzahl3.2 Kosten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S.3-5	<p>1. Ableitung des Zusatznutzens: Dramatischer Effekt auf der Basis eines historischen Vergleichs</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG schreibt: „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 [...] Keine großen Unterschiede zwischen Nivolumab und Vinflunin in den UE-Gesamtraten“ ([2], S.4)</p> <p>Für die Anwendung von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit Urothelkarzinom liegen die beiden einarmigen Studien CA209-275 und CA209-032 vor. Vinflunin wurde vom G-BA basierend auf Zulassung und Leitlinie [3] als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [4]. Für Vinflunin wurden für den historischen Vergleich geeignete Studien identifiziert (Vaughn 2009 [5] und Bellmunt 2017 [6] für die Hauptanalyse und Bellmunt 2009 [7] für eine Sensitivitätsanalyse), so dass die gesamte Population durch den historischen Vergleich abgedeckt ist. Diese Vorgehensweise wurde vom IQWiG nicht kritisiert. Das Vorgehen des Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien im Rahmen des historischen Vergleichs wurde vom IQWiG als „in der vorliegenden Situation</p>	<p>Auf Grundlage der vorgelegten Nachweise sind vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.</p> <p>Bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen können nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Solche großen Unterschiede liegen mit Ausnahme von einigen spezifischen hämatologischen unerwünschten Ereignissen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht vor.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachvollziehbar“ bezeichnet ([2], S.21). Aussagen zum Zusatznutzen sind –wie vom IQWiG angemerkt- nur bei Vorliegen einer vollständigen Datenlage und bei sehr großen Effekten möglich ([2], S. 21). Genau dieser Fall liegt nach Auffassung von B-MS vor:</p> <p>Für die Kategorie Mortalität ergibt sich ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab. B-MS stimmt dem IQWiG ([2], S. 4) zu, dass sich im Gesamtüberleben keine großen Unterschiede zwischen Nivolumab und Vinflunin zeigen. Die Punktschätzer der Hazard Ratios für Nivolumab verglichen zu Vinflunin liegen bzgl. der Studien Vaughn 2009 [5] und Bellmunt 2017 [6] im Bereich von 0,88 und 0,93 und damit zugunsten von Nivolumab. Ein dramatischer Effekt in die eine oder andere Richtung lässt sich nicht ableiten. Da die Punktschätzer zugunsten von Nivolumab liegen, besteht somit auch kein Anhaltspunkt für einen Nachteil von Nivolumab gegenüber der zVT. So hat B-MS bereits im Nutzendossier gefolgert [8].</p> <p>Die Morbidität anhand der im EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Funktionsklassen desselben Fragebogens und die generische Lebensqualität anhand des EQ-5D-VAS können für die Herleitung des Zusatznutzens nicht bewertet werden, da keine Daten für die zVT Vinflunin vorliegen. Jedoch zeigt sich hier unter Nivolumab ein mindestens stabiler Verlauf.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den UE mit CTCAE Grad 3-4 und den einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 Anämie, Thrombozytopenie und Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie zeigten sich Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen, im einzelnen UE febrile Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4 ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und in den einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 Leukopenie und Neutropenie jeweils ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, der als dramatischer Effekt klassifiziert werden kann.</p> <p>Solche dramatischen Effekte sind nicht allein durch ein hohes Verzerrungspotenzial im historischen Vergleich erklärbar. Aufgrund der Vielzahl an UE mit CTCAE Grad 3-4 mit einem beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen, insbesondere auch der Gesamtrate der UE vom Grad 3-4, und zwei einzelnen UE mit einem dramatischen Effekt, wird daher ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für die Verträglichkeit abgeleitet.</p> <p>Die vom IQWiG kritisierte Selektion der spezifischen UE richtete sich im Nutzendossier rein nach den für die zVT berichteten UE-Kategorien. Nur für berichtete Endpunkte ist sinnvoll ein historischer Vergleich durchführbar, und B-MS hat den historischen Vergleich vollständig für alle berichteten Endpunkte durchgeführt. Diese umfassten die UE-Kategorien schwerwiegende UE, schwere UE, Abbruch wegen UE, sowie spezifische UE, die mit einer Häufigkeit von >5% unter Vinflunin berichtet wurden.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ereignisraten der vom IQWiG adressierten immunvermittelten UE als spezifische UE für Nivolumab war mit jeweils $\leq 2\%$ in der Nivolumab-Gruppe sehr niedrig. Unter der konservativen Annahme, dass solche Ereignisse unter Vinflunin nicht berichtet wurden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, insbesondere ergaben sich keine dramatischen Effekte zu Ungunsten von Nivolumab (siehe Punkt 2.1 dieser Stellungnahme). B-MS sieht daher keine Einschränkungen für die Herleitung des Zusatznutzens auf Basis der im Nutzendossier präsentierten Ergebnisse.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Ergebnisse des vorgelegten historischen Vergleichs, der für den Endpunkt Mortalität keinen Anhaltspunkt für einen Nachteil oder Vorteil von Nivolumab zeigt, jedoch für die Verträglichkeit konsistente, zum Teil dramatische Effekte von patientenrelevanten Sicherheitsendpunkten zugunsten von Nivolumab zeigt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 3-5	<p>2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten der Dossierbewertung</p> <p>2.1 Immunvermittelte UE</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG schreibt: „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</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>auf Chemotherapie-induzierte Ereignisse und die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis derartig eingeschränkter Ereignisse ist nicht sachgerecht.“ ([2], S. 10)</i></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die spezifischen UE nicht berücksichtigt werden können, da nur die Chemotherapie-relevanten, nicht aber die Nivolumab-relevanten UE verglichen worden seien. Das IQWiG verweist hier auf die immunvermittelten UE mit CTCAE Grad 3-4 aus den CSRs der Studien CA209-275 und CA-209-032 und stellt diese in Anhang B pro Studie für die UE mit einer Nachbeobachtung von 100 Tagen dar.</p> <p>Im Folgenden geht B-MS auf die für Nivolumab spezifischen immunvermittelten UE ein und führt den historischen Vergleich gegen Vinflunin für die im IQWiG Bericht dargestellten Ereignisraten aus den CSRs sowie für die Ereignisraten der jeweiligen zweiten Datenschnitte für die vom IQWiG selektierten UE durch. Dabei wird konservativ angenommen, dass unter Vinflunin keine UE berichtet sind, die in den Nivolumab-Studien als immunvermittelt berichtet wurden. Mit den Ergebnissen des historischen Vergleichs zeigt B-MS auf, dass sich an der im Modul 4 dargelegten Bewertung der Verträglichkeit nichts ändert, so dass die signifikanten und relevanten Vorteile von Nivolumab gegenüber der zVT Vinflunin weiterhin bestehen.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>B-MS hat im Dossier die UE Kategorien dargestellt, die in den Publikationen für Vinflunin berichtet waren. Das ist insofern sachgerecht, als dass man zu den übrigen UE für Vinflunin keine Aussage treffen kann. Dennoch ist der Kritikpunkt des IQWiGs nachvollziehbar, und B-MS führt auch für die für Nivolumab spezifischen immunvermittelten UE einen historischen Vergleich durch, unter der Annahme, dass unter Vinflunin keine solchen Ereignisse aufgetreten sind. Die vom IQWiG selektierten immunvermittelten UE sind in der gepoolten Analyse der Studien zu Nivolumab mit einer Häufigkeit von maximal 2% aufgetreten. In der folgenden Tabelle sind die Ereignisraten für Nivolumab für den jeweils ersten Datenschnitt der Studien CA209-275 und CA209-032 dargestellt, wie sie vom IQWiG aus den CSRs selektiert wurden und sich in der gepoolten Analyse der beiden Studien CA209-275 und CA209-032 summieren.</p>	

Tabelle 1: Ereignisraten der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse für Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung), wie im IQWiG Report berichtet

Referenz: IQWiG Report [2], Appendix B

IMAE-Kategorie ^a	CA-209-032, N = 78 (Datenschnitt 03/2016) n (%)		CA-209-275, N = 270 (Datenschnitt 05/2016) n (%)		Gepoolte Analyse, N = 348 n (%)
	UE Grad 3-4	UE Grad 5	UE Grad 3- 4	UE Grad 5	
Ausschlag IMAEs	1 (1,3)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	4 (1,1)
Diarrhoe/Kolitis IMAEs	1 (1,3)	0 (0)	5 (1,9)	0 (0)	6 (1,7)
Endokrine IMAEs Hypophysitis	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)
Hepatitis IMAEs	3 (3,8)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	4 (1,1)
Nephritis und Nierenfunktionss törung IMAEs	1 (1,3)	0 (0)	2 (0,7)	0 (0)	3 (0,9)
Pneumonitis IMAEs	1 (1,3)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,4)	5 (1,4)
Überempfindlich keit	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)

(a) Bis auf endokrine Ereignisse wurden nur Patientinnen und Patienten mit Ereignissen in die Analyse einbezogen, die immun-modulierende 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
<p>Tabelle 2: Historischer Vergleich der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse für Nivolumab (gepoolte Analyse der Studien CA209-275 und CA209-032, jeweils erster Datenschnitt) und Vinflunin (Basis: Vaughn 2009)</p> <table border="1" data-bbox="288 748 1167 1355"> <thead> <tr> <th>Immunvermittelte UE</th> <th>Anzahl Ereignisse Nivolumab (CSR^a)</th> <th>Anzahl Patienten Gesamt Nivolumab</th> <th>Anzahl Ereignisse Vinflunin (keine Ereignisse berichtet)^b</th> <th>Anzahl Patienten Gesamt Vinflunin (Vaughn et al. 2009)</th> <th>RR</th> <th>95% KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ausschlag IMAEs</td> <td>4</td> <td>348</td> <td>0</td> <td>151</td> <td>3,92</td> <td>[0,21; 72,35]</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe/Kolitis IMAEs</td> <td>6</td> <td>348</td> <td>0</td> <td>151</td> <td>5,66</td> <td>[0,32; 99,87]</td> </tr> <tr> <td>Endokrine IMAEs</td> <td>1</td> <td>348</td> <td>0</td> <td>151</td> <td>1,31</td> <td>[0,05; 31,89]</td> </tr> <tr> <td>Hepatitis IMAEs</td> <td>4</td> <td>348</td> <td>0</td> <td>151</td> <td>3,92</td> <td>[0,21; 72,35]</td> </tr> <tr> <td>Nephritis IMAEs</td> <td>3</td> <td>348</td> <td>0</td> <td>151</td> <td>3,05</td> <td>[0,16; 58,66]</td> </tr> </tbody> </table>			Immunvermittelte UE	Anzahl Ereignisse Nivolumab (CSR ^a)	Anzahl Patienten Gesamt Nivolumab	Anzahl Ereignisse Vinflunin (keine Ereignisse berichtet) ^b	Anzahl Patienten Gesamt Vinflunin (Vaughn et al. 2009)	RR	95% KI	Ausschlag IMAEs	4	348	0	151	3,92	[0,21; 72,35]	Diarrhoe/Kolitis IMAEs	6	348	0	151	5,66	[0,32; 99,87]	Endokrine IMAEs	1	348	0	151	1,31	[0,05; 31,89]	Hepatitis IMAEs	4	348	0	151	3,92	[0,21; 72,35]	Nephritis IMAEs	3	348	0	151	3,05	[0,16; 58,66]
Immunvermittelte UE	Anzahl Ereignisse Nivolumab (CSR ^a)	Anzahl Patienten Gesamt Nivolumab	Anzahl Ereignisse Vinflunin (keine Ereignisse berichtet) ^b	Anzahl Patienten Gesamt Vinflunin (Vaughn et al. 2009)	RR	95% KI																																						
Ausschlag IMAEs	4	348	0	151	3,92	[0,21; 72,35]																																						
Diarrhoe/Kolitis IMAEs	6	348	0	151	5,66	[0,32; 99,87]																																						
Endokrine IMAEs	1	348	0	151	1,31	[0,05; 31,89]																																						
Hepatitis IMAEs	4	348	0	151	3,92	[0,21; 72,35]																																						
Nephritis IMAEs	3	348	0	151	3,05	[0,16; 58,66]																																						

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
	<table border="1"> <tr> <td>Pneumonitis IMAs</td> <td>5</td> <td>348</td> <td>0</td> <td>151</td> <td>4,79</td> <td>[0,27; 86,10]</td> </tr> </table>	Pneumonitis IMAs	5	348	0	151	4,79	[0,27; 86,10]							
Pneumonitis IMAs	5	348	0	151	4,79	[0,27; 86,10]									
	<table border="1"> <tr> <td>Überempfindlichkeit</td> <td>1</td> <td>348</td> <td>0</td> <td>151</td> <td>1,31</td> <td>[0,05; 31,89]</td> </tr> </table>	Überempfindlichkeit	1	348	0	151	1,31	[0,05; 31,89]							
Überempfindlichkeit	1	348	0	151	1,31	[0,05; 31,89]									
	<p>(a) Ereignisraten, wie im CSR für den jeweils ersten Datenschnitt berichtet, gepoolte Analyse (b) Angenommene Ereignisrate für Vinflunin, da diese UE in der Publikation Vaughn et al. 2009 nicht berichtet sind (Konservative Annahme, dass keine Ereignisse aufgetreten sind).</p> <p>Auch für den jeweils zweiten Datenschnitt der CA209-275 und CA209-032 wurden die vom IQWiG selektierten immunvermittelten UE untersucht. Wie in den folgenden Tabellen dargestellt, zeigen Analysen zum zweiten Datenschnitt konsistente Ergebnisse zum jeweils ersten Datenschnitt.</p>														

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
<p>Tabelle 3: Ereignisraten der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse für Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) - 2. Datenschnitt für CA209-275 und CA209-032</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">IMAE-Kategorie^a</th> <th colspan="2">CA-209-032, N = 75 (Datenschnitt 11/2016) n (%)</th> <th colspan="2">CA-209-275, N = 270 (Datenschnitt 09/2016) n (%)</th> <th rowspan="2">Gepoolte Analyse, N = 345 n (%)</th> </tr> <tr> <th>UE Grad 3-4</th> <th>UE Grad 5</th> <th>UE Grad 3-4</th> <th>UE Grad 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ausschlag IMAEs</td> <td>2 (2,7)</td> <td>0 (0)</td> <td>3 (1,1)</td> <td>0 (0)</td> <td>5 (1,4)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe/Kolitis IMAEs</td> <td>1 (1,3)</td> <td>0 (0)</td> <td>6 (2,2)</td> <td>0 (0)</td> <td>7 (2,0)</td> </tr> <tr> <td>Endokrine IMAEs Hypophysitis</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (0,4)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (0,3)</td> </tr> <tr> <td>Hepatitis IMAEs</td> <td>4 (5,3)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (0,4)</td> <td>0 (0)</td> <td>5 (1,4)</td> </tr> <tr> <td>Nephritis und Nierenfunktionsstörung IMAEs</td> <td>1 (1,3)</td> <td>0 (0)</td> <td>2 (0,7)</td> <td>0 (0)</td> <td>3 (0,9)</td> </tr> </tbody> </table>		IMAE-Kategorie ^a	CA-209-032, N = 75 (Datenschnitt 11/2016) n (%)		CA-209-275, N = 270 (Datenschnitt 09/2016) n (%)		Gepoolte Analyse, N = 345 n (%)	UE Grad 3-4	UE Grad 5	UE Grad 3-4	UE Grad 5	Ausschlag IMAEs	2 (2,7)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	5 (1,4)	Diarrhoe/Kolitis IMAEs	1 (1,3)	0 (0)	6 (2,2)	0 (0)	7 (2,0)	Endokrine IMAEs Hypophysitis	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)	Hepatitis IMAEs	4 (5,3)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	5 (1,4)	Nephritis und Nierenfunktionsstörung IMAEs	1 (1,3)	0 (0)	2 (0,7)	0 (0)	3 (0,9)	
IMAE-Kategorie ^a	CA-209-032, N = 75 (Datenschnitt 11/2016) n (%)		CA-209-275, N = 270 (Datenschnitt 09/2016) n (%)		Gepoolte Analyse, N = 345 n (%)																																					
	UE Grad 3-4	UE Grad 5	UE Grad 3-4	UE Grad 5																																						
Ausschlag IMAEs	2 (2,7)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	5 (1,4)																																					
Diarrhoe/Kolitis IMAEs	1 (1,3)	0 (0)	6 (2,2)	0 (0)	7 (2,0)																																					
Endokrine IMAEs Hypophysitis	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)																																					
Hepatitis IMAEs	4 (5,3)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	5 (1,4)																																					
Nephritis und Nierenfunktionsstörung IMAEs	1 (1,3)	0 (0)	2 (0,7)	0 (0)	3 (0,9)																																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>											
	Pneumonitis IMAEs	1 (1,3)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,4)	5 (1,4)						
	Überempfindlichkeit	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)						
	<p>(a) Bis auf endokrine Ereignisse wurden nur Patientinnen und Patienten mit Ereignissen in die Analyse einbezogen, die immun-modulierende Medikation zur Behandlung dieses Ereignisses erhalten haben.</p> <p>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</p> <p>Referenz: Eigene Berechnungen</p> <p>Tabelle 4: Historischer Vergleich der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse für Nivolumab (gepoolte Analyse der Studien CA209-275 und CA209-032, jeweils 2. Datenschnitt) und Vinflunin (Basis: Vaughn 2009)</p>											
	Immunvermittelte UE	Anzahl Ereignisse Nivolumab	Anzahl Patienten n	Anzahl Ereignisse Vinflunin (keine Ereignisse)	Anzahl Patienten Gesamt Vinflunin	RR	95% KI					

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			Gesamt Nivolumab	berichtet) ^a	(Vaughn et al. 2009)		
	Ausschlag IMAEs	5	345	0	151	4,83	[0,27; 86,84]
	Diarrhoe/Koli tis IMAEs	7	345	0	151	6,59	[0,38; 114,65]
	Endokrine IMAEs	1	345	0	151	1,32	[0,05; 32,17]
	Hepatitis IMAEs	5	345	0	151	4,83	[0,27; 86,84]
	Nephritis IMAEs	3	345	0	151	3,08	[0,16; 59,17]
	Pneumonitis IMAs	5	345	0	151	4,83	[0,27; 86,84]
	Überempfindl ichkeit	1	345	0	151	1,32	[0,05; 32,17]
(a) Angenommene Ereignisrate für Vinflunin, da diese UE in der Publikation Vaughn et al. 2009 nicht berichtet sind (Konservative Annahme, dass keine Ereignisse aufgetreten sind).							
In keiner der vom IQWiG angesprochenen UE Kategorien lag ein signifikanter Nachteil für Nivolumab gegenüber Vinflunin vor. Die							

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignisraten der vom IQWiG selektierten immunvermittelten UE mit CTCAE Grad 3-5 lagen in der gepoolten Analyse für den zweiten Datenschnitt im Bereich von 0,3 bis 2%. Damit zeigt sich auch kein dramatischer Effekt zu Ungunsten von Nivolumab, nur beträchtliche bis dramatische Effekte zu Gunsten von Nivolumab in den im Dossier dargestellten Vergleichen der UE, so dass die Ergebnisse des historischen Vergleichs und die Bewertung der UE auf Basis der im Dossier dargestellten UE die Bewertung des Sicherheitsprofils und die Herleitung des Zusatznutzens über die unerwünschten Ereignisse zulassen.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Selektion der spezifischen UE richtete sich im Nutzendossier rein nach den für die zVT berichteten UE-Kategorien. Diese umfassten die UE-Kategorien schwerwiegende UE, schwere UE, Abbruch wegen UE, sowie spezifische UE, die mit einer Häufigkeit von >5% unter Vinflunin berichtet wurden. Die Ereignisraten der vom IQWiG adressierten immunvermittelten UE als spezifische UE für Nivolumab war mit jeweils $\leq 2\%$ in der Nivolumab-Gruppe sehr niedrig. Unter der konservativen Annahme, dass solche Ereignisse unter Vinflunin nicht berichtet wurden, ergaben sich dennoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, insbesondere ergaben sich keine dramatischen Effekte zu Ungunsten von Nivolumab. B-MS sieht daher keine Einschränkungen für die</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Herleitung des Zusatznutzens auf Basis der im Nutzendossier präsentierten Ergebnisse.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der immunvermittelten UEs bei der Nutzenbewertung</p>	
IQWiG S. 18	<p>2.2 Nicht-Vorliegen von CSRs zur Prüfung der Ergebnisse aus Modul 4</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG schreibt: „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 –</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>allerdings nicht in einem Studienbericht, sondern lediglich in einer vom pU für das Dossier erstellten Datei zu Subgruppenanalysen.</i>“ ([2], S. 18)</p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass keine CSRs vorliegen, um die im Modul 4 berichteten Ergebnisse zu verifizieren.</p> <p>Die Studie CA209-032 ist eine sogenannte Basket-Studie, in der mehrere Indikationen in ein und derselben Studie untersucht werden. Die Ergebnisse werden pro Indikation in separaten CSRs berichtet. Im vorgelegten CSR für die Indikation Urothelkarzinom wurden die Ergebnisse des Datenschnitts März 2016 berichtet. Im November 2016 fand ein zweiter Datenschnitt der Kohorten statt. Hauptziel des Datenschnitts war die geplante Analyse der Kohorte zur Indikation Magenkarzinom (Gastric Cancer). Da in diesem Datenschnitt die Daten aller untersuchten Indikationen ausgelesen wurden, lag damit auch ein weiterer Datenschnitt für die Indikation Urothelkarzinom vor. Diese Daten wurden für die im Dossier dargestellten Analysen für die Indikation Urothelkarzinom herangezogen, um Daten mit der größtmöglichen Beobachtungsdauer dieser laufenden Studie zu präsentieren. Es liegt hierfür jedoch kein CSR vor, in dem die Sicherheitsanalysen oder Wirksamkeitsanalysen für diesen zweiten Datenschnitt berichtet sind.</p> <p>B-MS hat daher alle Analysen dieses Datenschnitts im Modul 5 als SAS-Outputs hinterlegt, so dass hier eine Prüfung möglich ist. Insbesondere liegen die gepoolten Daten der Studien CA209-032</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und CA209-275 zu Mortalität, Lebensqualität und Verträglichkeit als Outputs mit den aktuellen Datenschnitten vor.</p> <p>Zudem sind regelhaft nicht alle nach Verfahrensordnung erforderlichen Analysen bereits im CSR vorhanden, da z.B. die Analysen der Verträglichkeit, die Subgruppenanalysen oder auch Analysen von Subpopulationen nicht in der Ausführlichkeit im CSR beschrieben sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die für das Nutzendossier erforderlichen Analysen sind in Modul 5 hinterlegt und können geprüft werden. Ein CSR liegt für den 2. Datenschnitt der Studie CA-209-032 nicht vor, da diese sogenannte Basket-Studie eine Vielzahl Studienarme enthält, die Nivolumab in unterschiedlichen Indikationen untersucht. Wie im Nutzendossier bereits beschrieben, wurden bei dem Datenschnitt einer weiteren Indikation auch die dann aktuellen Daten für die vorliegende Indikation extrahiert und für die Analysen verwendet, um insbesondere für die Verträglichkeit den Datenschnitt mit der längsten verfügbaren Beobachtungszeit präsentieren zu können.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 18	<p>2.3 Inkonsistenzen in den UE mit Grad 3-4 in den Tabellen in Modul 4</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG schreibt „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.“ ([2], S. 18)</p> <p>Im Folgenden beschreibt B-MS die Definition der UE mit Grad 3 und 4, zeigt die Gründe für die unterschiedlichen Patientenzahlen auf und geht auf die Unterschiede ein.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Modul 4 wurden für die Darstellung der Anzahl Patienten mit UE mit Grad 3 und 4 alle Patienten einbezogen, die mindestens ein UE vom CTCAE Grad 3 oder 4 hatten, unabhängig davon, ob noch ein UE vom CTCAE Grad 5 aufgetreten war. Diese Herangehensweise hat B-MS in den bisherigen Verfahren in seiner Darstellung der UE für die frühe Nutzenbewertung verwendet, um alle Patienten mit Grad 3-4 Ereignissen zu berücksichtigen. Nur Patienten, die nur ein UE vom Grad 5 hatten, werden in dieser Kategorie nicht mitgezählt. Wie in Tabelle 4-86 des Moduls 4 auf Seite 162 [8] dargestellt, wurde in 50 und 162 Patienten ein UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 berichtet, unabhängig davon, ob bei diesen Patienten noch ein fatales UE aufgetreten ist.</p> <p>Im Gegensatz dazu wurden in den Tabellen 4-89 bzw. 4-90 UE gemäß dem üblichen Vorgehen im Studienbericht zur Darstellung von Häufigkeiten nach preferred Term (PT) und System Organ Class (SOC) dargestellt. Hierbei werden nur die Patienten berücksichtigt, die UE mit einem maximalen CTCAE Grad 3 und 4 berichteten, d.h. hier wurden diejenigen Patienten mit einem UE vom Grad 5 als höchstem Schweregrad nicht mitgezählt. Die Inkonsistenz zu den entsprechenden UE-Tabellen im CSR ergibt sich dadurch, dass im Dossier die UE nach SOC/PT mit einer Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen berichtet wurden, im Studienbericht jedoch eine Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen berichtet ist. Durch die längere Nachbeobachtungszeit in den Tabellen im Dossier ist bei mehr</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten ein UE mit Grad 5 als schwerstem Schweregrad aufgetreten, so dass die Anzahl der Patienten mit UE Grad 3-4 hier geringer ist als im Studienbericht. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Mehrheit der fatalen UE progressionsbedingte Todesfälle waren.</p> <p>B-MS hat nun noch zusätzlich die Anzahl Todesfälle betrachtet. Wie im nachfolgenden Punkt 2.4. dieser Stellungnahme dargelegt, wurde bei insgesamt 6 fatalen UE ein Zusammenhang mit Nivolumab nicht ausgeschlossen. Unter Vinflunin wurden in Vaughn 2009 insgesamt zwei, in der Bellmunt 2009 ein Patient mit einem behandlungsbedingten Tod berichtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Kenntnisnahme der Erläuterungen zur Darstellung der UEs mit Grad 3-4.</p>	
IQWiG S. 19	<p>2.4 UE mit Grad 5</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG schreibt: „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 %.</p>	<p>Bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen können nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Solche großen Unterschiede liegen mit Ausnahme von einigen spezifischen hämatologischen unerwünschten Ereignissen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht vor. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde insbesondere auf</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.“ ([2], S. 19)</i></p> <p>Die UE wurden im Dossier anhand der Kategorien schwere UE, schwerwiegende UE, Abbruch wegen UE und spezifische UE dargestellt. Die fatalen UE (d.h. UE mit CTCAE Grad 5) wurden aus folgenden Gründen nicht separat dargestellt:</p> <p>Die UE mit CTCAE Grad 5 wurden im Nutzendossier zu Nivolumab nicht separat berichtet und bewertet, da die UE mit Grad 5 zum einen bereits unter der Endpunktdimension Mortalität im Gesamtüberleben berücksichtigt sind, und zum anderen in den Analysen zu Patienten mit UE mit CTCAE Grad 3-4 enthalten sind, wenn sie eine Verschlechterung eines UE mit Grad 3 oder 4 darstellten.</p> <p>Insgesamt sind in der Studie CA-209-275 für beide Datenschnitte 17 (6,3%) Patienten mit UE mit CTCAE Grad 5 berichtet, die nicht explizit einer Krankheitsprogression zugeordnet wurden. In der Studie CA-209-032 wurden UE mit CTCAE Grad 5 ohne Progressionsterme bei 3 Patienten für den ersten und zweiten Datenschnitt berichtet (siehe auch Tabelle 5). Für beide Datenschnitte wurden in der Studie CA209-275 jeweils fünf und in der Studie CA209-032 jeweils zwei Fälle berichtet, bei denen der Prüfarzt das UE mit CTCAE Grad 5 als "treatment-related", d.h. als im Zusammenhang mit der Nivolumab-Behandlung stehend, einstuft.</p>	<p>Chemotherapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse abgestellt, die aufgrund der Wirkmechanismen der zu vergleichenden Interventionen eher im Rahmen der Behandlung mit der Vergleichstherapie zu erwarten sind. Die für die Substanzklasse der PD-L1-Inhibitoren charakteristischen immunvermittelten Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutische Unternehmer nicht im Vergleich dargestellt, da Ergebnisse hierzu für Vinflunin nicht verfügbar waren. Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen somit nur unvollständige Ergebnisse vor, die es nicht erlauben, die unerwünschten Ereignisse von Nivolumab und Vinflunin in Ihrer Gesamtheit umfassend zu vergleichen.</p> <p>Aufgrund der unvollständigen Datenlage werden die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse als relevanter für den hier vorzunehmenden Vergleich erachtet als die vom Unternehmer ausgewählten spezifischen Nebenwirkungen. Dabei zeigten sich keine relevanten Unterschiede zugunsten von Nivolumab, bzw. keine Unterschiede, die hinreichend sicher maßgeblich auf positive Effekte von Nivolumab zurückgeführt werden können. Insbesondere liegt auch hinsichtlich der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen kein relevanter Unterschied zwischen den Interventionen vor.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Tabelle 5: Ereignisraten der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad 5 für Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) - 1. und 2. Datenschnitt für CA209-275 und CA209-032</p> <table border="1" data-bbox="291 683 1160 1305"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 683 707 831">Studie (Datenschnitt)</th> <th data-bbox="707 683 1160 831">UE mit CTCAE Grad 5 ohne Progression^a n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 831 707 906">CA-209-032, N = 75 (Datenschnitt 03/2016)</td> <td data-bbox="707 831 1160 906">3 (4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 906 707 981">CA-209-032, N = 75 (Datenschnitt 11/2016)</td> <td data-bbox="707 906 1160 981">3 (4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 981 707 1056">CA-209-275, N = 270 (Datenschnitt 05/2016)</td> <td data-bbox="707 981 1160 1056">17 (6,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1056 707 1131">CA-209-275, N = 270 (Datenschnitt 09/2016)</td> <td data-bbox="707 1056 1160 1131">17 (6,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 1131 1160 1305"> Eigene Berechnungen (a) Ausgeschlossen waren wie im Nutzendossier alle preferred Terms, die direkt auf eine Krankheitsprogression hinweisen. Eine Liste der ausgeschlossenen preferred Terms findet sich in Modul 4 des Nutzendossiers [8]. </td> </tr> </tbody> </table>	Studie (Datenschnitt)	UE mit CTCAE Grad 5 ohne Progression ^a n (%)	CA-209-032, N = 75 (Datenschnitt 03/2016)	3 (4)	CA-209-032, N = 75 (Datenschnitt 11/2016)	3 (4)	CA-209-275, N = 270 (Datenschnitt 05/2016)	17 (6,3)	CA-209-275, N = 270 (Datenschnitt 09/2016)	17 (6,3)	Eigene Berechnungen (a) Ausgeschlossen waren wie im Nutzendossier alle preferred Terms, die direkt auf eine Krankheitsprogression hinweisen. Eine Liste der ausgeschlossenen preferred Terms findet sich in Modul 4 des Nutzendossiers [8].		
Studie (Datenschnitt)	UE mit CTCAE Grad 5 ohne Progression ^a n (%)													
CA-209-032, N = 75 (Datenschnitt 03/2016)	3 (4)													
CA-209-032, N = 75 (Datenschnitt 11/2016)	3 (4)													
CA-209-275, N = 270 (Datenschnitt 05/2016)	17 (6,3)													
CA-209-275, N = 270 (Datenschnitt 09/2016)	17 (6,3)													
Eigene Berechnungen (a) Ausgeschlossen waren wie im Nutzendossier alle preferred Terms, die direkt auf eine Krankheitsprogression hinweisen. Eine Liste der ausgeschlossenen preferred Terms findet sich in Modul 4 des Nutzendossiers [8].														

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Die preferred Terms und System Organ Classes der insgesamt 20 UE mit CTCAE Grad 5 sind in den folgenden Tabellen gelistet. Die erste Tabelle enthält die 7 fatalen UE, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Nivolumab-Behandlung standen. Die zweite Tabelle enthält die 13 Ereignisse, die nach Prüfarztbewertung nicht in einem Zusammenhang mit Nivolumab standen.</p> <p>Tabelle 6: Liste der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad 5 für Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) nach preferred Term - gepoolte Studien CA209-275 und CA209-032</p> <table border="1" data-bbox="291 981 1164 1294"> <thead> <tr> <th>System Organ Class</th> <th>Preferred Term</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td> <td>Thrombozytopenie</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td>Septischer Schock^a</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</td> <td>Pneumonitis</td> <td>2 (1%)</td> </tr> </tbody> </table>	System Organ Class	Preferred Term	n (%)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	1 (<1%)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Septischer Schock ^a	1 (<1%)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Pneumonitis	2 (1%)	
System Organ Class	Preferred Term	n (%)												
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	1 (<1%)												
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Septischer Schock ^a	1 (<1%)												
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Pneumonitis	2 (1%)												

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 533 692 635">Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</td> <td data-bbox="692 533 1012 635">Respiratorische Insuffizienz</td> <td data-bbox="1012 533 1167 635">1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 635 692 683">Gefäßerkrankungen</td> <td data-bbox="692 635 1012 683">Kreislaufkollaps</td> <td data-bbox="1012 635 1167 683">1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 683 692 794">Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</td> <td data-bbox="692 683 1012 794">Akute respiratorische Insuffizienz^b</td> <td data-bbox="1012 683 1167 794">1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 794 1167 1011"> <p>(a) Als Todesursache wurde im klinischen Studienreport das Fortschreiten der Erkrankung angegeben.</p> <p>(b) Als Todesursache wurde eine akute respiratorische Insuffizienz (nicht behandlungsbedingt) als Grad 5 berichtet, zudem ein UE Grad 3 Pneumonitis, welches behandlungsbedingt war und zum Todeszeitpunkt noch bestand.</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 1011 1167 1161"> <p>Tabelle 7: Liste der als nicht behandlungsbedingt-klassifizierten unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad 5 für Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) nach preferred Term - gepoolte Studien CA209-275 und CA209-032</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1161 692 1214">System Organ Class</td> <td data-bbox="692 1161 1012 1214">Preferred Term</td> <td data-bbox="1012 1161 1167 1214">n (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1214 692 1262">Herzkrankungen</td> <td data-bbox="692 1214 1012 1262">Herzstillstand</td> <td data-bbox="1012 1214 1167 1262">1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1262 692 1310">Herzkrankungen</td> <td data-bbox="692 1262 1012 1310">Herz- und Atemstillstand</td> <td data-bbox="1012 1262 1167 1310">1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1310 692 1386">Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td> <td data-bbox="692 1310 1012 1386">Dickdarmperforation</td> <td data-bbox="1012 1310 1167 1386">1 (<1%)</td> </tr> </table>	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Respiratorische Insuffizienz	1 (<1%)	Gefäßerkrankungen	Kreislaufkollaps	1 (<1%)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Akute respiratorische Insuffizienz ^b	1 (<1%)	<p>(a) Als Todesursache wurde im klinischen Studienreport das Fortschreiten der Erkrankung angegeben.</p> <p>(b) Als Todesursache wurde eine akute respiratorische Insuffizienz (nicht behandlungsbedingt) als Grad 5 berichtet, zudem ein UE Grad 3 Pneumonitis, welches behandlungsbedingt war und zum Todeszeitpunkt noch bestand.</p>			<p>Tabelle 7: Liste der als nicht behandlungsbedingt-klassifizierten unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad 5 für Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) nach preferred Term - gepoolte Studien CA209-275 und CA209-032</p>			System Organ Class	Preferred Term	n (%)	Herzkrankungen	Herzstillstand	1 (<1%)	Herzkrankungen	Herz- und Atemstillstand	1 (<1%)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dickdarmperforation	1 (<1%)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Respiratorische Insuffizienz	1 (<1%)																											
Gefäßerkrankungen	Kreislaufkollaps	1 (<1%)																											
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Akute respiratorische Insuffizienz ^b	1 (<1%)																											
<p>(a) Als Todesursache wurde im klinischen Studienreport das Fortschreiten der Erkrankung angegeben.</p> <p>(b) Als Todesursache wurde eine akute respiratorische Insuffizienz (nicht behandlungsbedingt) als Grad 5 berichtet, zudem ein UE Grad 3 Pneumonitis, welches behandlungsbedingt war und zum Todeszeitpunkt noch bestand.</p>																													
<p>Tabelle 7: Liste der als nicht behandlungsbedingt-klassifizierten unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad 5 für Nivolumab (100 Tage Nachbeobachtung) nach preferred Term - gepoolte Studien CA209-275 und CA209-032</p>																													
System Organ Class	Preferred Term	n (%)																											
Herzkrankungen	Herzstillstand	1 (<1%)																											
Herzkrankungen	Herz- und Atemstillstand	1 (<1%)																											
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dickdarmperforation	1 (<1%)																											

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Tod	1 (<1%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	5 (1,4%)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Multiples Organversagen	1 (<1%)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Plötzlicher Tod	1 (<1%)		
Erkrankungen des Nervensystems	Apoplektischer Insult	1 (<1%)		
Gefäßkrankungen	Hämorrhagischer Schock	1 (<1%)		
<p>Für Vinflunin sind in den Publikationen Vaughn 2009 [5] und Bellmunt 2009 [7] zwei bzw. ein behandlungsbedingte ("treatment-related") UE mit Grad 5 berichtet, nicht aber alle UE mit CTCAE Grad 5. Bezüglich der behandlungsbedingten Todesfälle zeigt sich damit kein relevanter Unterschied zwischen Nivolumab und Vinflunin.</p>				

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Um einen historischen Vergleich durchführen zu können, müssen für beide Behandlungen Daten zur Verfügung stehen. Im vorliegenden Fall wurden Todesfälle aufgrund von UE für Vinflunin nur für die Fälle berichtet, die nach Bewertung des Prüfarztes im Zusammenhang mit Vinflunin standen, aber nicht die Gesamtrate an Todesfällen aufgrund von UE. Für Nivolumab traten fünf bzw. zwei behandlungsbedingte Todesfälle in den Studien CA209-275 und CA209-032 auf.</p> <p>Zudem sind bei der Betrachtung aller Todesfälle aufgrund von UE die Todesfälle, die aufgrund einer Verschlechterung eines Grad 3-4 UE aufgetreten sind, in den UE-Analysen als Grad 3-4 UE berücksichtigt. In der Gesamtmortalität sind zudem Todesfälle jeglicher Ursache subsummiert, so dass die spontanen Todesfälle aufgrund von UE (größtenteils Progress der Grunderkrankung) ebenfalls enthalten sind. Damit stellt die Analyse der Gesamtmortalität (Todesfälle jeglicher Ursache) und der Verträglichkeit die adäquate Operationalisierung dar, um auch die Grad 5 UE von Nivolumab gegen Vinflunin vergleichen zu können.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 19	<p>2.5 Inkonsistenzen in den Ergebnissen zum PFS</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG schreibt: „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.“ ([2], S. 19)</p> <p>Das IQWiG sieht Inkonsistenzen bei der Darstellung des medianen PFS der beiden Nivolumab-Studien auf den Seiten 165 und 124 des Nutzendossiers [8]. In der Tabelle 4-91 sind Fehler, die das IQWiG richtig erkannt hat. Die korrekte Tabelle lautet:</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Tabelle 4-91: Beobachtungszeiten der unerwünschten Ereignisse aus den Studien zu Nivolumab und der zVT - weitere Untersuchungen</p> <table border="1" data-bbox="293 687 1032 1225"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Medianes PFS [95% KI] als Approximation für die Beobachtungszeit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Nivolumab</td> </tr> <tr> <td>CA209-032</td> <td>2,8 [1,5; 5,9]</td> </tr> <tr> <td>CA209-275</td> <td>2,0 [1,9; 2,6]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Vinflunin</td> </tr> <tr> <td>Vaughn 2009</td> <td>2,8 [2,6; 3,8]</td> </tr> <tr> <td>Bellmunt 2009</td> <td>3,0 [2,1; 4,0]</td> </tr> <tr> <td>Bellmunt 2017</td> <td>1,8 [NA; NA]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">PFS = progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berichtet</td> </tr> <tr> <td colspan="2">CA209-032: Datenschnitt November 2016 CA209-275: Datenschnitt September 2016</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: Kenntnisnahme der oben dargestellten, korrigierten Tabelle.</p>	Studie	Medianes PFS [95% KI] als Approximation für die Beobachtungszeit	Nivolumab		CA209-032	2,8 [1,5; 5,9]	CA209-275	2,0 [1,9; 2,6]	Vinflunin		Vaughn 2009	2,8 [2,6; 3,8]	Bellmunt 2009	3,0 [2,1; 4,0]	Bellmunt 2017	1,8 [NA; NA]	PFS = progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berichtet		CA209-032: Datenschnitt November 2016 CA209-275: Datenschnitt September 2016		
Studie	Medianes PFS [95% KI] als Approximation für die Beobachtungszeit																					
Nivolumab																						
CA209-032	2,8 [1,5; 5,9]																					
CA209-275	2,0 [1,9; 2,6]																					
Vinflunin																						
Vaughn 2009	2,8 [2,6; 3,8]																					
Bellmunt 2009	3,0 [2,1; 4,0]																					
Bellmunt 2017	1,8 [NA; NA]																					
PFS = progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berichtet																						
CA209-032: Datenschnitt November 2016 CA209-275: Datenschnitt September 2016																						

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 14 - 17	<p>2.6 Literaturrecherche – Evidenzbasis</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG schreibt: „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.“ ([2], S. 14) Weiter heißt es:</p> <p>„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</p>	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>vergleichende Studie zu Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.“ ([2], S. 15) und:</i></p> <p><i>„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.“ ([2], S. 16)</i></p> <p>Die Literaturrecherche wurde vom IQWiG kritisiert. Das IQWiG führte daher eine eigene Suche durch, bei der keine RCTs identifiziert wurden ([2], S. 15). Für die weiteren Unterlagen hat das IQWiG ebenfalls eine eigene Literatursuche durchgeführt und dabei die Publikation Bellmunt 2013 [9] identifiziert, welche laut IQWiG berücksichtigt hätte werden müssen ([2], S. 17). B-MS hatte diese Publikation in der Literaturrecherche ebenfalls identifiziert. Diese Publikation wurde für den historischen Vergleich nicht herangezogen. Es handelt sich dabei um einen weiteren Datenschnitt der Phase III Studie zu Vinflunin, welche bereits mit der Publikation Bellmunt 2009 beschrieben ist [7]. Das mediane Überleben der Vinflunin-Gruppe wurde in beiden Publikationen mit 6,9 Monaten angegeben [7], [9]. Der einzige Unterschied in den</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenschnitten liegt in der Anzahl der Ereignisse begründet, welche relevant ist für die Berechnung des 95% Konfidenzintervalls des Hazard Ratios. Die in der Publikation Bellmunt 2013 berichtete Anzahl an Ereignissen der Vinflunin-Gruppe lag mit 237 Ereignissen höher als in der Publikation Bellmunt 2009 (204 Ereignisse), führte aber zu keiner Änderung der Ergebnisse (HR = 0,77, 95% KI [0,63; 0,93]). Weitere, über die Publikation von 2009 hinausgehende Ergebnisse wurden in Bellmunt 2013 nicht berichtet. Insgesamt ergibt sich damit kein Unterschied in der Bewertung des Gesamtüberlebens im historischen Vergleich, für den die Phase III Studie nur als Sensitivitätsanalyse herangezogen wurde, da sich die Patientenpopulation deutlich von der der Nivolumab-Studien unterschied. Dieses ist im Modul 4 des Nutzendossiers im Abschnitt 4.3.2.3.2 detailliert dargestellt.</p> <p>Für Cisplatin als zVT für Patienten mit Spätrezidiv (>6-12 Monate) wurden keine passenden Studien gefunden, daher wurde auf Cisplatin nicht weiter eingegangen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Publikation Bellmunt 2013 wurde von B-MS in der Literaturrecherche identifiziert und als irrelevant ausgeschlossen, da sich durch die Berücksichtigung keine Änderungen bei der Berechnung des HR ergeben (identische Werte bis zur zweiten Nachkommastelle) und somit auch keine</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Änderungen in der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Vinflunin ergeben.	
IQWiG S. 19	<p>2.7 Fehlende Beschreibung der Methodik zur Bestimmung des HR für das Gesamtüberleben</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG schreibt: „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], S. 19)</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Folgenden ist die Methodik zur Berechnung des Hazard Ratios dargelegt. Eine abschließende Bestätigung der Annahmen für die Berechnung der HRs konnte nicht vorgenommen werden, da für Vinflunin keine patientenindividuellen Daten vorliegen. Allerdings stellt die vorgelegte Berechnung die einzige Möglichkeit dar, ein Hazard Ratio für das Gesamtüberleben und das PFS berechnen zu können. Daher wurde diese Berechnung als Annäherung an das eigentliche Hazard Ratio verwendet.</p> <p>Die Beschreibung der Methodik zur Berechnung des Hazard Ratios für das Gesamtüberleben auf Basis des medianen Überlebens findet sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.6 und noch ausführlicher in der Dokumentation des indirekten Vergleichs in Modul 5.</p> <p>Für die Vinflunin-Studien waren keine Kaplan-Meier Plots in hinreichender Qualität mit genügend detaillierter Anzeige der Zensierungen und Angabe der Patienten unter Risiko für die ITT-Population verfügbar, so dass es nicht möglich war, patientenindividuelle Daten aus den Graphiken zu reproduzieren, um mit den so generierten Daten eine Überlebenszeitanalyse durchführen zu können.</p> <p>Für die Überlebenszeitanalyse wurde daher zunächst für Nivolumab eine über die Studien hinweg gepoolte mediane Überlebenszeit bestimmt. Auf Basis der medianen Überlebenszeit von Nivolumab und der berichteten medianen Überlebenszeit für die</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zVT Vinflunin wurde das Hazard Ratio berechnet. Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wird ein zweiseitiger Test auf Basis der Ereignisraten zur Abschätzung des Standardfehlers verwendet. Das 95% Konfidenzintervall und der p-Wert zur Bestimmung der statistischen Signifikanz des Hazard Ratios wurden mit Hilfe der Ereignisraten berechnet, wenn diese berichtet waren. Da nicht für alle Studien zur zVT Ereignisraten berichtet waren und damit teilweise keine 95% KIs berechnet werden konnten, wurde auf eine Meta-Analyse der Hazard Ratios verzichtet und stattdessen der historische Vergleich der gepoolten Nivolumab-Studien mit jeder einzelnen Studie zur zVT berechnet und gemeinsam in einem Forestplot dargestellt.</p> <p>Das Hazard Ratio (HR) zu Nivolumab vs. Vinflunin mit 95% Konfidenzintervall wurde wie folgt geschätzt:</p> $HR = \frac{median_{Vinflunin}}{median_{Nivolumab}}$ $se_{HR} = \sqrt{\frac{1}{events_{Vinflunin}} + \frac{1}{events_{Nivolumab}}}$ <p>95% Konfidenzintervall: $\exp(\log(HR) \pm 1.96 \cdot se_{HR})$</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der p-value wurde, wie von Altman und Bland [10] erläutert, folgendermaßen aus den Schätzern für HR und Standardfehler abgeleitet:</p> $z = HR/se_{HR} $ $p = e^{-0.717 \cdot z - 0.416 \cdot z^2}$ <p>Hierbei ist HR das geschätzte Hazard Ratio, $median_{\text{Vinflunin}}$ bzw. $median_{\text{Nivolumab}}$ die mediane Überlebenszeit unter Vinflunin bzw. unter Nivolumab, se_{HR} der Standardfehler der Hazard Ratio und $events_{\text{Vinflunin}}$ bzw. $events_{\text{Nivolumab}}$ die Anzahl der Ereignisse unter Vinflunin bzw. unter Nivolumab. Die statistischen Analysen wurden mit SAS (Version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt.</p> <p>Eine Untersuchung der Annahme, dass die Ereignisraten exponentiell verteilt sind, konnte für Vinflunin nicht durchgeführt werden, da die patientenindividuellen Daten nicht vorlagen. Da die Kaplan-Meier-Plots nicht die erforderlichen Angaben zu den Patienten unter Risiko enthielten, konnten auch keine patientenindividuellen Daten aus den Graphiken ausgelesen werden. Die einzige Möglichkeit der Berechnung des Hazard Ratios stellt damit oben angeführte Methodik dar. Diese ist mit hoher Unsicherheit behaftet, daher hat B-MS auch keinen Zusatznutzen abgeleitet. Die Berechnung stellt aber die einzige Möglichkeit einer</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Näherung dar, und es lässt sich feststellen, dass im Gesamtüberleben kein Nachteil für Nivolumab besteht, so dass die Vorteile in der Verträglichkeit ohne Einschränkungen bewertet und für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die verwendete Methodik war die einzig verfügbare, um Aussagen zur Gesamt mortalität machen zu können. Diese Aussagen sind mit hoher Unsicherheit behaftet, so dass nur im Falle dramatischer Effekte ein Vor- oder Nachteil für Nivolumab gegenüber Vinflunin gefolgert werden könnte. Da sich das Hazard Ratio nicht signifikant von der Eins unterschied, kann nur gefolgert werden, dass keine dramatischen Effekte zu Gunsten und zu Ungunsten von Nivolumab vorliegen. Somit beruht die Herleitung des Zusatznutzens auf der Verträglichkeit, wo eben solche dramatischen Effekte beobachtet wurden.</p>	
IQWiG S. 22 - 32 und S. 37	<p>3. Epidemiologie und Kosten 3.1 Herleitung der Patientenzahl</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG geht in der Bewertung der Herleitung der Patientenzahl detailliert auf jeden Schritt ein. Die wesentlichen Punkte der Bewertung finden sich auf S. 37 zusammengefasst: „Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Diese führen jedoch zu gegenläufigen</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers sowie die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG bezüglich der Anzahl der Patienten zugrunde gelegt.</p> <p>Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen versehen. Insbesondere geht aus einigen</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.</i></p> <p><i>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].“ ([2], S. 37)</i></p> <p>B-MS stimmt mit der Gesamtbewertung des IQWiG überein, dass die durchgeführte Ableitung der Patientenzahl plausibel ist, aber Unsicherheiten aufweist. Soweit möglich wurde versucht, diese Variabilität durch geeignete – teils auch systematische – Literatursuchen und bestverfügbare Evidenz zu reduzieren, sowie</p>	<p>der herangezogenen Auswertungen nicht hervor, welcher Anteil der darin berücksichtigten Patienten ein für die vorliegende Bewertung relevantes Tumorstadium oder Metastasierungsmuster aufwies. Darüber hinaus überträgt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet, was mit zusätzlichen Unsicherheiten einhergeht.</p> <p>Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. Die Zahlen stellen eine näherungsweise Schätzung auf Basis der derzeit verfügbaren, im vorliegenden Verfahren vorgelegten Angaben dar.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Spannen anzugeben. Auf die weiteren Punkte des IQWiG wird im Folgenden einzeln eingegangen:</p> <p>1. <u>Ausgangspunkt: Daten für Harnblasenkarzinom</u></p> <p>Ausgehend von der ICD-10 C67 für Harnblasenkarzinom wurde die Zielpopulation von lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierten Urothelkarzinom abgeleitet. Wie vom IQWiG dargestellt, führt dieses Vorgehen zu Unsicherheit – wie auch im Dossier erläutert: nicht alle Harnblasenkarzinome sind Urothelkarzinome und Urothelkarzinome können auch an anderer Lokalisation als der Harnblase entstehen. Entsprechend besteht eine mögliche Über-/ aber auch Unterschätzung. Die Datengrundlage Harnblasenkarzinom wird vom IQWiG als „nachvollziehbar“ benannt. Auch aus Sicht von B-MS ist dies die einzig ausreichend valide Datenbasis für die Ableitung der Zielpopulation.</p> <p>Die vom IQWiG weiterhin angemerkte, letztlich irrtümlich <u>nicht</u> durchgeführte Altersbeschränkung auf Patienten ≥ 20 Jahre bei der Datenbankabfrage des RKI war ursprünglich intendiert, da Nivolumab ausschließlich beim Erwachsenen zugelassen ist [1], d.h. ab dem 18. Lebensjahr. Aufgrund des fast ausschließlichen Auftretens des Harnblasenkarzinoms beim Erwachsenen wurde als Datenquelle jedoch letztlich doch die Gesamtzahl von Harnblasenkarzinomen verwendet, was zu einer – geringen - Überschätzung der Zielpopulation führt, wie vom IQWiG festgestellt.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. <u>Hohe Anteile von Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Tumorstadium oder Metastasierungsstatus</u></p> <p>Vom IQWiG wird angemerkt ([2], S. 29), dass in Schritt 2 eine Unterschätzung möglich sei, da die Fälle mit unbekanntem Tumorstadium (ca. 21%) bei der Grundgesamtheit berücksichtigt wurden. Die hierbei vom IQWiG zitierte Grenze >20% ist im Gegensatz zu Studienpopulationen nicht gängig für die Ableitung der Zielpopulation. Eine Verzerrung im Sinne eine Unterschätzung höherer T-Stadien bestünde nur, wenn bevorzugt der T-Status höherer T-Stadien nicht berichtet würde. Hierfür besteht kein Hinweis, zumal gerade bei höheren, invasiven T-Stadien eine für den Patienten eingreifendere Therapie erfolgt und so der histologischen Beurteilung eine besondere Bedeutung zukommt.</p> <p>3. <u>Übertragbarkeit von Quellen auf Deutschland</u></p> <p>Vom IQWiG wird angemerkt ([2], S. 30), dass in <u>Schritt 3a/b die Übertragbarkeit</u> der Quellen, u.a. zur neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie, fraglich sind, da die herangezogenen Studien jeweils nur eine Klinik in Deutschland oder andere Länder betreffen. Hierzu wird auf die durchgeführte systematische Literatursuche gerade zu diesem Punkt verwiesen: diese erfolgte im Mai 2017 in den Datenbanken Medline und Embase mit einer bewusst sensitiv gewählten Suchstrategie. Aus 1.505 letztlich erhaltenen Treffern wurden die wenigen Studien für Deutschland (n=3) und wenigen</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>internationalen Studien (n=14) eingeschlossen und im Dossier dargestellt ([11], S. 45/46). Es besteht Übereinstimmung mit der Bewertung des IQWiGs, dass die Obergrenze der Patienten mit neoadjuvanter Therapie (22%) eine Überschätzung darstellt. Dieser Wert wurde jedoch als eine der Literatur entnommene Obergrenze bei der anzugebenden Spanne aufgeführt, um angemessen Unter- und Obergrenzen abzubilden.</p> <p>Die Kritik an der Übertragbarkeit von Daten aus einzelnen deutschen Kliniken bzw. internationaler Daten ist für B-MS nicht nachvollziehbar. Durch systematische Suche nach Evidenz wurden diese Daten identifiziert, sie wurden entsprechend dargestellt. Als bestverfügbare Evidenz für Deutschland sind gerade die identifizierten deutschen und europäischen Kohortendaten durchaus geeignet.</p> <p>Auch zu <u>Schritt 4b) wird auf S.31 [2] hinsichtlich der Übertragbarkeit vom IQWiG angemerkt, dass die Zahlen zur Progression nach platinhaltiger Chemotherapie bei vorliegender Metastasierung ausschließlich auf anderen Ländern beruhe. Die eine herangezogene Studie [12] wurde in <u>Österreich, Frankreich, Italien und Spanien</u> durchgeführt, die andere Studie [13] in <u>Frankreich</u>. B-MS hält daher die vorgelegte, europäische Evidenz für auf Deutschland übertragbar, da nicht plausibel ist, wieso deutsche Patienten ein anderes Ansprechen nach Cisplatin haben sollten, als in den genannten europäischen Nachbarländern.</u></p>	

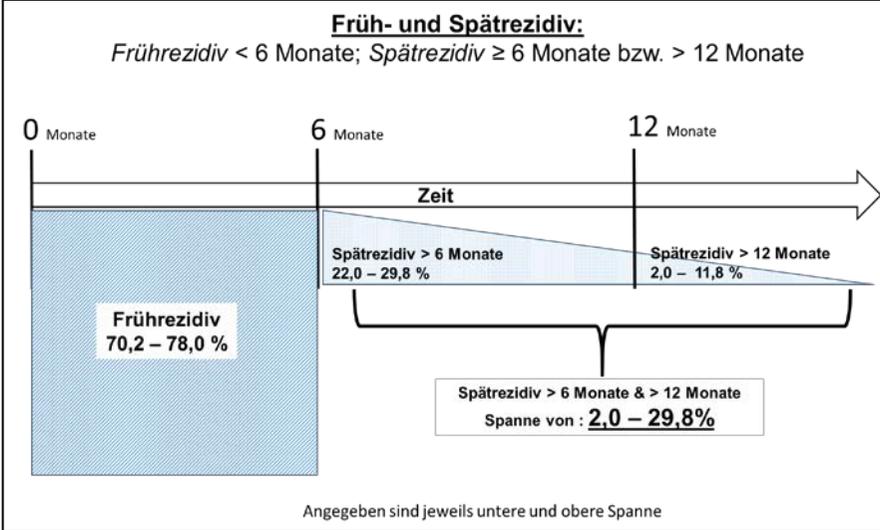
Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu <u>Schritt 5) der Herleitung der Patientenzahl wird auf S. 31 [2] ebenfalls angeführt, dass die Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland fraglich sei. Die Aufteilung der Patienten auf die Therapiesituationen Früh- und Spätrezidiv beruhen auf den Vinflunin Zulassungsstudien. Die Studien wurden in den USA, Europa, Kanada und Australien durchgeführt, in denen die Therapiestandards mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Es gibt insofern keinen Hinweis darauf, wieso diese in westlichen Industrieländern durchgeführten Studien bei Urothelkarzinom nicht für Deutschland anwendbar wären. Umso weniger, wenn die europäische Zulassung (hier von Vinflunin) auf eben diesen Studien beruht [14].</u></p> <p><u>4.) Untergrenze des Patientenanteils mit Spätrezidiv</u></p> <p>Vom IQWiG wird angemerkt ([2], S. 31), dass die untere Grenze der Patientenzahl mit Spätrezidiv zu niedrig sei. Dies wird vom IQWiG damit begründet, dass zu 78% Patienten mit Rezidiv ≥ 6 Monaten die entsprechende Untergrenze 22% sei. Das ist zwar numerisch korrekt, jedoch ist vom G-BA eine Grenze für Früh-/Spätrezidiv <u>nicht mit ≥ 6 Monaten</u>, sondern mit $\geq 6 - 12$ Monaten festgelegt. Bei der Festlegung einer Spanne ist dieser Grenze von <u>6 bis 12 Monaten</u> geeignet Rechnung zu tragen, was mit den vom IQWiG vorgeschlagenen 22% explizit nicht erfolgt. Für eine ausschließliche 6-Monatsgrenze ergäben sich 22% bis 29,8%.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie in Tabelle 3-k in Modul 3 ([11], S. 53) ersichtlich, erleiden hingegen nur ~11,8% der Patienten nach mehr als 12 Monaten ein Rezidiv. In einer weiteren Studie waren es lediglich 2% [5].</p> <p>Von daher ist für >12 Monate die anzugebende Spanne <u>2% bis 11,8%</u>. Unter Berücksichtigung des Minimums: 2% (für >12 Monate) bis Maximum: 22% (für >6 Monate) ergibt sich eine Zahl von 33 -496 Patienten für ein Spätrezidiv. Dabei gilt es zusätzlich zu berücksichtigen, dass aufgrund von Kontraindikationen und reduziertem Allgemeinzustand nur ein Teil dieser Patienten für eine erneute cisplatinhaltige Chemotherapie in Frage kommt. In der folgenden Grafik wird die Herleitung des Anteils von Patienten mit Spätrezidiv veranschaulicht:</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p style="text-align: center;">Früh- und Spätrezidiv: <i>Frührezidiv < 6 Monate; Spätrezidiv ≥ 6 Monate bzw. > 12 Monate</i></p>  <p>Abbildung 1: Ableitung der Spanne für „Spätrezidiv“ basierend auf einer Grenze von 6 bzw. 12 Monaten</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Verwendung der im Dossier vorgeschlagenen Spanne von 1.460-1.872 Patienten für die Gesamtpopulation. Quantifizierung der Patienten mit Spätrezidiv mit 33 – 496.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 32 - 35 und S. 38	<p>3.2 Kosten</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG beurteilt die angegebenen Kosten von Nivolumab und Vinflunin in der Dossierbewertung als „plausibel“. Zu den Kosten einer erneuten cisplatinbasierten Chemotherapie stellt das IQWiG zusammenfassend auf S. 38 fest: <i>„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 Packungszahl pro Behandlungstag an. Für Cisplatin berücksichtigt der pU zudem für die wirtschaftlichste Berechnung Packungen von unterschiedlichen Herstellern.“</i> ([2], S. 38)</p> <p>Gemcitabin ist in der Kombinationstherapie mit Cisplatin gemäß der Fachinformation an den „Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus“ in Kombination mit Cisplatin zu verabreichen [15]. Basierend hierauf wurden für 4-wöchentliche Gaben im Dossier 36 Gaben pro Jahr angegeben, d.h. ein Zyklus monatlich. Das IQWiG geht von 52 Wochen / 4 Wochen, d.h. 13 Zyklen und damit 39 Gaben Gemcitabin aus. Die im Dossier angegebene kostengünstigste Trockensubstanz Gemcitabin Venus (Apothekenverkaufspreis: 74,21 €, GKV-Kosten 69,44 €) beinhaltet je Packung -wie vom IQWiG angemerkt- lediglich 1.000 mg bei</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>benötigten 2.000 mg je Gabe. Entsprechend sind 2 Packungen je Gabe notwendig.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen ergeben sich damit für Gemcitabin Jahrestherapiekosten von</p> <p>$39 \times 2 \times 69,44 \text{ €} + 39 \times 81 \text{ €} = \mathbf{8.575,32 \text{ €}}$</p> <p>statt den im Dossier angegebenen 5.415,84 €</p> <p>Für Cisplatin ergeben sich analog bei 13 statt 12 Behandlungstagen (50 mg und 100 mg Packungen):</p> <p>$1,3 \text{ St Packungen [a 10 St]} \times 360,27 \text{ €} + 13 \times 71,39 \text{ €} + 13 \times 81 \text{ €} = \mathbf{2.449,42 \text{ €}}$</p> <p>statt den im Dossier angegebenen 2.261,00 €</p> <p>Hierbei wurden weiterhin - vom IQWiG als fraglich angemerkt - unterschiedliche Hersteller zur wirtschaftlichsten Versorgung mit Cisplatin herangezogen unter der Annahme, dass diese gleichzeitig applizierbar sind.</p> <p>Eine Monotherapie mit Cisplatin ist zwar, wie vom IQWiG erwähnt, gemäß Fachinformation zulässig [16] entspricht aber nicht den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie [3].</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Verwendung von Jahrestherapiekosten wie vom IQWiG angemerkt für Gemcitabin 8.575,32 € (2 Ampullen und 39 statt 36 Gaben) und für Cisplatin 2.449,42 € (13 statt 12 Gaben).	

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2017. [Aufgerufen am 19.10.2017]. URL: www.fachinfo.de.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung Nivolumab (Urothelkarzinom) [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1986/2017-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Nivolumab_D-293.pdf.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, November 2016, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL [online]. 2016. [Aufgerufen am 10.10.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-074 Nivolumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2016.
5. 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 Sep 15;115(18):4110-7. Epub 2009/06/19.
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* doi:101093/annonc/mdx186. 2017.
7. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4454-61.
8. Bristol-Myers Squibb (BMS). Nivolumab Dossier zur Nutzenbewertung Modul 4H (Urothelkarzinom) [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1984/2017-06-30_Modul4H_Nivolumab.pdf.
9. Bellmunt J, Fougerey 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 Jun;24(6):1466-72. Epub 2013/02/20.
10. Altman DG, Bland JM. How to obtain the P value from a confidence interval. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d2304. Epub 01/01.
11. Bristol-Myers Squibb (BMS). Nivolumab Dossier zur Nutzenbewertung Modul 3H (Urothelkarzinom) [online]. 2017. [Aufgerufen am 09.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1983/2017-06-30_Modul3H_Nivolumab.pdf.
12. 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 Sep 23;16(1):752.
13. 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. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2017 01 Jan;35(1):34.e9-.e16.
14. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report for Javlor; Procedure No. EMEA/H/C/000983, Doc. Ref: EMEA/CHMP/370293/2009 [online]. 2009. [Aufgerufen am

10.10.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000983/WC500039919.pdf.

15. Fresenius Kabi. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2015. [Aufgerufen am 10.10.2017]. URL: www.fachinfo.de.

16. Accord Healthcare GmbH. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2015. [Aufgerufen am 10.10.2017]. URL: https://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell_20160622/FI_Cisplatin_Accord_MR_13.04.2015.pdf.

5.1 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	11.10.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 19, Zeile 20-30	<p>Anmerkung: „Analyse des pU zum Gesamtüberleben</p> <p>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“ (1).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Gemäß den Ausführungen des IQWiG wurden im Nivolumab Dossier zur frühen Nutzenbewertung keine konkreten Angaben zur Berechnung des Hazard Ratios gemacht. Das IQWiG äußerte dabei</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Vermutung, dass die Methode von Simon (1986) zur Anwendung kam. Allerdings könnten die dafür nötigen Voraussetzungen wie das Vorliegen exponentialverteilter Überlebenszeiten nicht überprüft werden. Hierbei bleibt die Frage unbeantwortet, ob vor dem Hintergrund einer möglichen Überprüfung aller notwendigen Annahmen die Methode von Simon (1986) seitens des IQWiG als adäquates Vorgehen zur Abschätzung des Hazard Ratios verstanden wird.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkazinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)2017 10.10.2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1986/2017-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Nivolumab_D-293.pdf

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	21. Oktober 2017
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo® Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im aktuellen Anwendungsgebiet handelt es sich um eine „End-of-Life“-Situation, in der das hippokratische Prinzip „primum non nocere“ einen besonderen Stellenwert hat. Patienten mit einer Progression eines Urothelkarzinoms nach platinhaltiger Chemotherapie haben bereits eine schlecht verträgliche Therapielinie hinter sich und derzeit lediglich eine Überlebensprognose von einigen Monaten; in dieser Situation spielt die Vermeidung von weiteren belastenden Nebenwirkungen bei der Therapieentscheidung eine mit entscheidende Rolle. Wenn der Arzt seinem Patienten in dieser Situation statt einer weiteren, belastenden Chemotherapie mit einem begrenzten Überlebensvorteil gegenüber „Best Supportive Care“ [1] eine Modalität anbieten kann, die nicht nur sehr gut verträglich ist, sondern darüber hinaus die Chance eines lang anhaltenden Ansprechens bietet, ist dies für den Patienten ganz ohne Zweifel eine wertvolle Behandlungsoption.</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG [2] wird dieser Gesichtspunkt nicht berücksichtigt.</p>	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4, 15-22	<p>Anmerkung:</p> <p>Auswahl der dargestellten Verträglichkeitsendpunkte</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung zu Nivolumab [2] zur Darstellung der Verträglichkeit folgendes aus: „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.</p> <p>Die vom pU unangemessen ausgewählten spezifischen UE lassen keine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Vinflunin zu.“</p> <p>Die Roche Pharma AG möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Evidenz (2 einarmige Phase II-Studien zu Nivolumab [3, 4] und drei publizierte Studien zur zVT Vinflunin [1, 5, 6], kein direkter Vergleich in einer randomisierten kontrollierten Studie) begründet der pU den Zusatznutzen für Nivolumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet mit einem nicht adjustierten indirekten Vergleich.</p> <p>Naturgemäß wird ein solcher Vergleich nur auf denjenigen Daten basieren können, die publiziert und öffentlich zugänglich sind; inso-</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.</p> <p>Auf Grundlage der vorgelegten Nachweise sind vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.</p> <p>Bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen können nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Solche großen Unterschiede liegen mit Ausnahme von einigen spezifischen hämatologischen unerwünschten Ereignissen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht vor.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fern kann auch ein indirekter Vergleich nur für diejenigen Verträglichkeitsendpunkte erfolgen, deren Ergebnisse in den entsprechenden Quellen verfügbar sind. Die vom IQWiG kritisierte Beschränkung der vergleichenden Darstellung „auf das Vinflunin-typische Nebenwirkungsspektrum mit Chemotherapie-induzierten Ereignissen“ ist somit nicht dem pU anzulasten, sondern einzig der verfügbaren Evidenz geschuldet. Aus dem gleichen Grund ist eine vergleichende Darstellung der immunvermittelten Nebenwirkungen der Therapie mit Nivolumab mit der Vinflunin-Behandlung nicht möglich: Diese - ins-gesamt selten auftretenden - unerwünschten Wirkungen werden in den Publikationen der Studien zur Chemotherapie mit Vinflunin schlicht nicht berichtet.</p> <p>Insofern ist aus Sicht der Roche Pharma AG die Auswahl der dargestellten Verträglichkeitsendpunkte ausschließlich der Verfügbarkeit entsprechender Daten geschuldet, und das Ausbleiben typischer Nebenwirkungen der Chemotherapie stellt einen wichtigen, patientenrelevanten Vorteil der Krebsimmuntherapie dar. Die Auswahl der Verträglichkeitsendpunkte im Nutzendossier beeinträchtigt damit in keiner Weise den Zusatznutzen in Form einer Reduktion patientenrelevanter Nebenwirkungen der Therapie im gegenständlichen Anwendungsgebiet.</p>	

<p>10, 2-10</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Nichtberücksichtigung der dramatischen Effekte in Bezug auf Leukopenie und Neutropenie</p> <p>Das IQWiG führt in seinem Methodenpapier [7] aus, dass Effekte oberhalb eines bestimmten Ausmaßes nicht mehr allein durch methodisch bedingte Verzerrungen bedingt sein können und daher auch dann für die Nutzenbewertung herangezogen werden, wenn sie auf Evidenz niedriger Level beruhen. Dabei wird ein Effektschätzer von unter 0,1 (bzw. über 10) und ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$ zwar nicht als feste Voraussetzung, aber als Richtmaß genannt.</p> <p>Der pU zeigt im vorliegenden Verfahren für die UE Neutropenie und Leukopenie solche dramatischen Effekte; diese werden vom IQWiG allerdings mit der o. g. Begründung, die „vom pU vorgelegten Daten [seien] nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.“, für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Roche Pharma AG möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Aus Sicht der Roche Pharma AG ist die Aussage, der pU lege keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor, nicht stichhaltig. Dramatische Effekte in Bezug auf wichtige Verträglichkeitsendpunkte sollten bei der Nutzenbewertung in jedem Fall berücksichtigt werden.</p>	<p>Bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen können nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Solche großen Unterschiede liegen mit Ausnahme von einigen spezifischen hämatologischen unerwünschten Ereignissen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht vor.</p>
---------------------	---	---

Literaturverzeichnis

1. Bellmunt, J., Theodore, C., Demkov, T., Komyakov, B., Sengelov, L. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4454-61.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1986/2017-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Nivolumab_D-293.pdf, [Aufgerufen am: 11.10.2017]. 2017
3. Sharma, P., Callahan, M. K., Bono, P., Kim, J., Spiliopoulou, P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1590-1598.
4. Sharma, P., Retz, M., Siefker-Radtke, A., Baron, A., Necchi, A. 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., Kerst, J. M., Vazquez, F., Morales-Barrera, R., Grande, E. 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* 2017; 28(7): 1517-1522.
6. Vaughn, D. J., Srinivas, S., Stadler, W. M., Pili, R., Petrylak, D. 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): 4110-7.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf, [Aufgerufen am: 11.10.2017]. 2017

5.3 Stellungnahme Merck Serono GmbH

Datum	22.Oktober.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab (Urothelkarzinom), Nr. 543, A17-29, Version 1.0, Stand: 28.09.2017
Stellungnahme von	<i>Merck Serono GmbH, Darmstadt</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der am 02.06.17 ausgesprochenen Zulassung von Opdivo® (Nivolumab) für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastiertem Urothelkarzinom mit Progression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie. Beim Urothelkarzinom handelt es sich um eine Indikation in der es in den letzten Jahren wenige Innovationen gab und somit ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Mit Nivolumab ist somit der erste PD-1-Inhibitor in dieser Indikation zugelassen worden. Weitere befinden sich in der klinischen Entwicklung (Avelumab; Merck Serono GmbH) bzw. wurden in den letzten Wochen zugelassen.</p> <p>Einleitung</p> <p>Urothelkarzinome, auch Transitionalzellkarzinome genannt, sind maligne Tumore des Urothels, das die ableitenden Harnwege auskleidet [1]. Ca. 90% aller Urothelkarzinome finden sich in der Harnblase, ca. 5% im Bereich des Nierenbeckenkelchsystems, ca. 3% im Bereich des Harnleiters (Ureter), und < 1% in der Harnröhre. Dieses Verteilungsmuster korreliert zur urothelialen Oberfläche im Bereich der ableitenden Harnwege. Histologisch sind 90% - 95% der ableitenden Harnwege Urothelkarzinome [2, 3].</p> <p>Das relative 5-Jahres-Überleben in den USA lag bei einem lokal begrenzten Urothelkarzinom zwischen 2007 und 2013 bei etwa 70 %, wohingegen es bei einem lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom etwa 35 % betrug und bei einem metastasierten Urothelkarzinom lediglich 5 % [4].</p> <p>Bis zu 30 % aller Patienten mit einem lokal begrenzten Blasen-tumor entwickeln innerhalb von 5 Jahren nach radikaler Zystektomie eine</p>	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>systemische Tumorprogression. Die mediane Gesamtüberlebenszeit des unbehandelten metastasierten Urothelkarzinoms beträgt weniger als 6 Monate. Eine zusätzliche systemische cisplatinhaltige Polychemotherapie kann die mediane Gesamtüberlebenszeit zwar auf 13 Monate verlängern, allerdings bleibt der palliative Charakter der Chemotherapie bestehen [5].</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit Zweitlinientherapien lag in Studien mit einer Monotherapie aus Vinflunine bei 7.20 (95% KI 6.3 - 8.10), einer cisplatin-haltigen Kombinationstherapie bei 10.39 (95% KI 7.53 – 13.26) und bei einer carboplatinhaltigen Kombinationstherapie bei 8.14 (5.76 – 10.52) Monaten. [6] Carboplatin ist in Deutschland nicht bei Urothelkarzinom zugelassen und auch in seiner Wirksamkeit nicht dem Carboplatin vergleichbar [5].</p>	
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für die Nutzenbewertung in der Indikation Urothelkarzinom wurde durch den G-BA Vinflunin, für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate) und für Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate) Vinflunin oder eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie, festgelegt.</p> <p>In der deutschen S3-Leitlinie wird bei Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter/nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, als Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin empfohlen (Empfehlungsgrad B/Level of Evidence 1-). Die Unterteilung in Patienten mit einem Frührezidiv (< 6 Monate) und einem Spätrezidiv (> 6 – 12 Monate) beruht dagegen auf einem Expertenkonsens. Diese Unterteilung ist in den europäischen und NCCN Guidelines nicht abgebildet. Hier wird empfohlen, Patienten mit einem Progress nach platinbasierter Chemotherapie bei einem Progress mit Vinflunin zu therapieren oder in klinische Studien einzuschließen [2, 7, 8].</p>	<p>Vinflunin weist bei insgesamt limitierter Evidenz im hier vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund seiner Zulassungsstudie derzeit noch den umfassendsten Evidenzkörper auf. Im Rahmen der Zulassungsstudie wurden jedoch vornehmlich Patienten untersucht, die innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie rezidierten. Vinflunin ist für diese Patienten mit frühem Rezidiv als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Evidenz kann jedoch auch keine definierte Abgrenzung zwischen Frührezidiv und Spätrezidiv erfolgen.</p> <p>Gemäß den Empfehlungen aus relevanten Leitlinien sind daher auch bei Patienten mit Rezidiv 6 bis 12 Monate nach der Erstlinientherapie sowohl Vinflunin als auch eine Wiederaufnahme der Cisplatin-basierten Erstlinien-Chemotherapie als zweckmäßige Therapieoptionen anzusehen. Es liegt keine Evidenz vor, die einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen gegenüber der jeweiligen anderen aufzeigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fazit:</p> <p>Die Unterteilung des Indikationsgebietes in Früh- und Spätrezidiv mit einer zeitlichen Unterteilung wird nicht durch die Leitlinien gestützt.</p>	
<p>Indirekter Vergleich:</p> <p>Kontrollierte Vergleichsstudien mit Nivolumab in der Indikation liegen nicht vor.</p> <p>Der pU leitet basierend auf einem nicht adjustiertem indirekten Vergleich basierend auf der einarmigen Checkmate-275 sowie einem Arm der Checkmate-032 und einem nichtadjustierten Vergleich einen erheblichen Zusatznutzen ab. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Vinflunin, stehen drei Studien für die Zweitlinientherapie für den Vergleich zur Verfügung [9-11]. In diesen Publikationen werden jedoch nur ausgewählte patientenrelevante Endpunkte berichtet.</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit Zweitlinientherapie mit Nivolumab lag bei der gepoolten Analyse von Checkmate-275 und Checkmate-032 bei 9,00 Monaten (95 %-KI 7,03; 11,30; Datenschnitt Sept/Nov. 2016) [12]. Im Gesamtüberleben zeigte sich numerisch ein Vorteil für Nivolumab gegenüber den für Vinflunin berichteten Überlebenszeiten.</p> <p>Als weiteren Endpunkt wurden im nichtadjustierten indirekten Vergleich die patientenrelevanten unerwünschten Ereignisse herangezogen. Dabei ergab sich bei den unerwünschten Ereignissen (UE) mit CTCAE Grad 3-4 ein signifikanter Vorteil für Nivolumab. Dieser Unterschied in der Verträglichkeit wurde auch bei spezifischen UE CTCAE Grad 3-4 festgestellt und dient der Herleitung eines Zusatznutzens.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.</p> <p>Bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen können nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Solche großen Unterschiede liegen mit Ausnahme von einigen spezifischen hämatologischen unerwünschten Ereignissen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht vor.</p> <p>Selbst wenn die nicht-adjustierten historischen Vergleiche herangezogen werden könnten, bestünden erhebliche Zweifel hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patienten im deutschen Versorgungskontext. Der Allgemeinzustand der in den Nivolumab-Studien untersuchten Patienten war gut. Hinsichtlich des ECOG Performance-Status war der Gesundheitszustand der Patienten in den CheckMate-Studien signifikant besser als in den Studien zu Vinflunin. Nach Aussagen in den Stellungnahmen medizinischer Experten und in Anbetracht des im Allgemeinen schnellen Voranschreitens der Erkrankung sind die Patienten im Behandlungsalltag als wesentlich morbider einzuschätzen. Diese Diskrepanz ist insbesondere vor dem Hintergrund kritisch zu sehen, dass der ECOG Performance-Status im vorliegenden Anwendungsgebiet ein anerkannter Prognosefaktor ist.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG folgt der Einschätzung des Herstellers nicht und begründet dies damit, dass für eine Bewertung von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt keine geeigneten Daten vorgelegt wurden. Das IQWiG bemängelt dabei, dass der Hersteller sich bei der Darstellung spezifischer UE auf das Vinflunin-typische Nebenwirkungsspektrum mit Chemotherapie-induzierten Ereignissen beschränkt und die Nivolumab-spezifischen schweren UEs nicht in seine Bewertung einbezieht. Vom IQWiG werden in Anhang ergänzende Auswertungen dargestellt. Jedoch wurden für Vinflunin Daten zu UE in den zugrundeliegenden Publikationen nur ausgewählt dargestellt, wie auch vom Hersteller angemerkt [13].</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Verfahrensordnung des G-BA sieht vor, eine Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der bestverfügbaren Evidenz in besonderen Versorgungssituationen vorzunehmen. Solch eine Situation liegt hier vor, da ein besonderer therapeutischer Bedarf in dieser Indikation besteht.</p>	<p>Patienten in schlechtem Allgemeinzustand weisen dabei eine bedeutsam schlechtere Prognose auf.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Bünthe, H. and K. Bünthe, *Das Spektrum der Medizin. Illustriertes Handbuch von den Grundlagen bis zur Klinik* Schattauer Verlag, 2004, 2004.
2. Babjuk, M., et al., *EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016*. Eur Urol, 2017. 71(3): p. 447-461.
3. Dorp, F.v., I. Kausch, and D. Joacham, *Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms*. Dtsch Arztebl 2007. 104(12): A-797 / B-702 / C-676.
4. NCI, National Cancer Institute. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER): Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. Survival based on SEER 18, 2007-2013*.
Online: URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>, aufgerufen am: 19.10.2017.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, A., *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, November 2016*. AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL.
Online: URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>, aufgerufen 19.10.2017.
6. Raggi, D., et al., *Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis*. Ann Oncol, 2016. 27(1): p. 49-61.
7. NCCN., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Bladder Cancer. Version 5.2017*.
Online: URL: www.nccn.org, aufgerufen 19.10.2017.
8. Witjes, J.A., et al., *EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines*. Eur Urol, 2014. 65(4): p. 778-92.
9. Bellmunt, J., et al., *Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract*. J Clin Oncol, 2009. 27(27): p. 4454-61.
10. Vaughn, D.J., 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): p. 4110-7.
11. Bellmunt, J., 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): p. 1466-72.
12. Bristol-Myers-Squibb., *Nivolumab (Opdivo®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Modul 4H; Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.
Online: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1984/2017-06-30_Modul4H_Nivolumab.pdf; aufgerufen am: 20.10.2017, 2017.
13. IQWiG, *Nivolumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 543. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Tabelle 18*.
Online: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1986/2017-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Nivolumab_D-293.pdf; aufgerufen am 17.10.2017, 2017.

5.4 Stellungnahme Pierre Fabre Pharma GmbH

Datum	20.10.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	Pierre Fabre Pharma GmbH

Vorbemerkung:

Am 02.10.2017 hat der G-BA den Bewertungsbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 543; Auftrag A17-29) gemäß § 35a SGB V zu Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet „Urothelkarzinom“ veröffentlicht [1].

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

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienpool des pU</p> <p>Pierre Fabre hält den vom pU herangezogenen Studienpool für nicht vollständig. Wenn vom pU in dem für den indirekten Vergleich genutzten Studienpool auch einarmige Studien herangezogen werden, so ist auch die klinische Prüfung der Phase II von Culine S et al. 2006 zu berücksichtigen [3].</p> <p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, einarmige klinische Prüfung der Phase II. Eingeschlossen wurden 58 erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die ein Rezidiv bzw. eine Progression nach einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie aufwiesen. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR). Sekundäre Endpunkte waren die Ansprechdauer, das progressions-freie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) sowie die Toxizität der Therapie.</p> <p>Mit der zugelassenen Dosierung (320 mg/m² Körperoberfläche) wurden insgesamt 51 der 58 Patienten behandelt; die zitierte Publikation berichtet insbesondere die Daten dieser Population. 84% dieser 51 Patienten erlitten ein Rezidiv bzw. eine Progression innerhalb von 12 Monaten nach der initialen Chemotherapie. 67% der Patienten erhielten diese vorherige Therapie in palliativer, 33% in (neo-)adjuvanter Intention.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>Übersicht über die wesentlichen Patientencharakteristika:</p> <table border="1" data-bbox="163 411 1104 794"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>N=51</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medianes Alter (Bereich) [Jahre]</td> <td></td> <td>63 (42-81)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Geschlecht [n (% Pat.)]</td> <td>männlich</td> <td>41 (80)</td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>10 (20)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Karnofsky Index [n (% Pat.)]</td> <td>100</td> <td>12 (24)</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>16 (31)</td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>22 (43)</td> </tr> <tr> <td>70</td> <td>1 (2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Anzahl involvierter Organe [n (% Pat.)]</td> <td>1</td> <td>20 (39)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>19 (37)</td> </tr> <tr> <td>≥3</td> <td>12 (24)</td> </tr> <tr> <td>Lebermetastasierung [n (% Pat.)]</td> <td></td> <td>17 (33)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unter Berücksichtigung der generellen Limitationen von Cross-Trial-Vergleichen erscheint das Kollektiv der Studie von Culine et al. relativ vergleichbar dem der durch den pU zitierten Phase II Studie von Vaughn DJ et al. [4]. Gegenüber der Vinflunin-Zulassungsstudie [5,6] erscheint das Kollektiv der Culine-Studie heterogener und prognostisch etwas günstiger (höhere Rate (neo-)adjuvant vorbehandelter Patienten; geringere Rate an Lebermetastasen).</p>			N=51	Medianes Alter (Bereich) [Jahre]		63 (42-81)	Geschlecht [n (% Pat.)]	männlich	41 (80)	weiblich	10 (20)	Karnofsky Index [n (% Pat.)]	100	12 (24)	90	16 (31)	80	22 (43)	70	1 (2)	Anzahl involvierter Organe [n (% Pat.)]	1	20 (39)	2	19 (37)	≥3	12 (24)	Lebermetastasierung [n (% Pat.)]		17 (33)	
		N=51																													
Medianes Alter (Bereich) [Jahre]		63 (42-81)																													
Geschlecht [n (% Pat.)]	männlich	41 (80)																													
	weiblich	10 (20)																													
Karnofsky Index [n (% Pat.)]	100	12 (24)																													
	90	16 (31)																													
	80	22 (43)																													
	70	1 (2)																													
Anzahl involvierter Organe [n (% Pat.)]	1	20 (39)																													
	2	19 (37)																													
	≥3	12 (24)																													
Lebermetastasierung [n (% Pat.)]		17 (33)																													

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Übersicht über die wesentlichen Ergebnisse zur Wirksamkeit:</p> <table border="1" data-bbox="165 411 1097 746"> <thead> <tr> <th></th> <th>N=51</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR [n (% Pat.)]</td> <td>9 (18) [95%KI 8,4-30,9%]</td> </tr> <tr> <td>DCR [n (% Pat.)]</td> <td>34 (67) [95%KI 52,1-79,3%]</td> </tr> <tr> <td>Mediane Ansprechdauer [Mo.]</td> <td>9,1 [95%KI 4,2-15,0 Mo.]</td> </tr> <tr> <td>Medianes PFS [Mo.]</td> <td>3,0 [95%KI 2,4-3,8 Mo.]</td> </tr> <tr> <td>Medianes OS [Mo.]</td> <td>6,6 [95%KI 4,8-7,6 Mo.]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die berichteten Wirksamkeitsdaten sind somit weitgehend konsistent mit den Daten der Zulassungsstudie [5], wobei in der Phase II etwas höhere Ansprechraten erreicht werden konnten.</p> <p>Übersicht über die wesentlichen Grad 3/4 Toxizitäten ($\geq 10\%$ d. Pat.):</p> <table border="1" data-bbox="165 916 1097 1110"> <thead> <tr> <th>[n (% Pat.)]</th> <th>N=51</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neutropenie</td> <td>34 (67)</td> </tr> <tr> <td>Leukopenie</td> <td>23 (45)</td> </tr> <tr> <td>Anämie</td> <td>7 (14)*</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>5 (10)*</td> </tr> <tr> <td>Febrile Neutropenie</td> <td>4 (10)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*nur Grad 3</p> <p>Die beobachteten Sicherheitsdaten sind konsistent mit den im Rahmen anderer Studien berichteten Profilen.</p>		N=51	ORR [n (% Pat.)]	9 (18) [95%KI 8,4-30,9%]	DCR [n (% Pat.)]	34 (67) [95%KI 52,1-79,3%]	Mediane Ansprechdauer [Mo.]	9,1 [95%KI 4,2-15,0 Mo.]	Medianes PFS [Mo.]	3,0 [95%KI 2,4-3,8 Mo.]	Medianes OS [Mo.]	6,6 [95%KI 4,8-7,6 Mo.]	[n (% Pat.)]	N=51	Neutropenie	34 (67)	Leukopenie	23 (45)	Anämie	7 (14)*	Fatigue	5 (10)*	Febrile Neutropenie	4 (10)	
	N=51																								
ORR [n (% Pat.)]	9 (18) [95%KI 8,4-30,9%]																								
DCR [n (% Pat.)]	34 (67) [95%KI 52,1-79,3%]																								
Mediane Ansprechdauer [Mo.]	9,1 [95%KI 4,2-15,0 Mo.]																								
Medianes PFS [Mo.]	3,0 [95%KI 2,4-3,8 Mo.]																								
Medianes OS [Mo.]	6,6 [95%KI 4,8-7,6 Mo.]																								
[n (% Pat.)]	N=51																								
Neutropenie	34 (67)																								
Leukopenie	23 (45)																								
Anämie	7 (14)*																								
Fatigue	5 (10)*																								
Febrile Neutropenie	4 (10)																								

Zulässigkeit indirekter Vergleich

Der pU führt einen indirekten Vergleich auf Basis einzelner Studienarme der Studien CheckMate 032, CheckMate 275, Bellmunt 2009, Bellmunt 2017 und Vaughn 2009 durch.

Pierre Fabre hält dies – neben der oben angeführten Unvollständigkeit des Studienpools – vor allem auch aufgrund der unterschiedlichen Patientenkollektive für unzulässig:

Prognostische Faktoren

Seit den Publikationen von Bellmunt J et al. 2010 [6] und Sonpavde et al. 2013 [7] wurden für die Zweitlinien-Situation des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms folgende negative prognostische Faktoren etabliert:

Bellmunt-Faktoren:

- ECOG Performance Status > 0
- Hämoglobin Konzentration < 10 g/dl
- Vorhandensein von Lebermetastasen

Sonpavde-Ergänzung:

- Kurzes Zeitintervall seit der vorherigen Chemotherapie (< 3 Mo.)

Die Analyse von Bellmunt et al. [6] zeigte, dass das mediane OS (95%KI) in Abhängigkeit von dem Vorliegen von keinem, einem, zwei oder drei negativen Prognose-Faktoren bei 14,2 (10,6-19,2), 7,3 (5,7-8,0), 3,8 (3,0-4,6) und 1,7 (0,7-3,2) liegt ($p < 0,0001$). Dies wurde durch die Arbeit von Sonpavde et al. [7] bestätigt. Hier lag das mediane OS (95%KI) bei Vorliegen von keine, einem, zwei oder drei/vier negativen Prognosefaktoren bei 12,2 (9,8-13,8), 6,7 (5,7-8,0), 5,1 (3,9-6,0) und 3,0 (2,5-4,0) Monaten ($p < 0,001$).

Dabei scheint das Vorliegen von Lebermetastasen von besonders negativer prognostischer Relevanz zu sein. So ergab eine Analyse von Castellano et al. [8] ein medianes OS von 11,7 Monaten (95%KI 9,5-13,9) für Patienten ohne Lebermetastasierung, während das mediane OS für

Selbst wenn die nicht-adjustierten historischen Vergleiche herangezogen werden könnten, bestünden erhebliche Zweifel hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patienten im deutschen Versorgungskontext. Der Allgemeinzustand der in den Nivolumab-Studien untersuchten Patienten war gut. Hinsichtlich des ECOG Performance-Status war der Gesundheitszustand der Patienten in den CheckMate-Studien signifikant besser als in den Studien zu Vinflunin. Nach Aussagen in den Stellungnahmen medizinischer Experten und in Anbetracht des im Allgemeinen schnellen Voranschreitens der Erkrankung sind die Patienten im Behandlungsalltag als wesentlich morbider einzuschätzen. Diese Diskrepanz ist insbesondere vor dem Hintergrund kritisch zu sehen, dass der ECOG Performance-Status im vorliegenden Anwendungsgebiet ein anerkannter Prognosefaktor ist. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand weisen dabei eine bedeutsam schlechtere Prognose auf.

Patienten mit einer solchen Metastasenlast bei nur 6,1 Monaten (95%KI 4,5-7,7) lag (p=0,001).

Die Verteilung dieser Prognosegruppen ist in den Kollektiven der in den indirekten Vergleich einbezogenen Studien z.T. sehr unterschiedlich, so dass entsprechend von einer unterschiedlichen Prognose der Kollektive ausgegangen werden muss:

Anzahl Bellmunt Risikofak- toren & Leber- beteiligun- g [% Pat.]	Checkmate 032 [9] N=78	Checkmate 275 [10] n=265 (treated)	Bellmunt 2009 [5,6] N=370 (VFL-Arm + BSC-Arm)	Bellmunt 2017 [11] n=35 (VFL-Arm)	Vaughn 2008 [4] N=151
0	27 (35)	96 (36)	91 (25)	n.r.	n.r.
1	39 (50)	109 (41)	157 (42)	n.r.	n.r.
2	8 (10)	45 (17)	108 (29)	n.r.	n.r.
3-4	4 (5)	15 (6)	14 (4)	n.r.	n.r.
M1 Leber	20 (26)	75 (28)*	n.r.	7 (20)	76 (50)**

*bezogen auf die ITT (N=270); **Anzahl Target-Lesions;

Methodik Studientherapie

In CheckMate 032 [9] und CheckMate 275 [10] wurde jeweils das Konzept „treatment beyond progression“ verfolgt, vermutlich unter der Annahme, dass unter Checkpoint-Inhibition Pseudoprogressions-Effekte auftreten können. Die Datenlage bezüglich der Häufigkeit einer Pseudoprogression bei soliden Tumorerkrankungen ist derzeit sehr limitiert. Insgesamt scheint es sich jedoch um ein sehr seltenes Ereignis mit Häufigkeiten im niedrigen einstelligen Prozentbereich zu handeln [9,12-15]. In den Vinflunin-Studien [3-5] wurde das für die Chemotherapie klassische Konzept der Therapie bis zur Progression verfolgt. Aufgrund der unterschiedlichen Vorgehensweise zwischen den Nivolumab- und den Vinflunin-Studien in Bezug auf die Therapiedauer, stellt sich aus Sicht von Pierre Fabre die Frage der direkten Vergleichbarkeit bzw. die Frage der möglichen Unterschiede insbesondere in Bezug auf Auswertungen zur Lebensqualität.

<p>Beschränkung der Darstellung spezifischer unerwünschter Ereignisse (UE) auf Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen:</p> <p>In Übereinstimmung mit dem IQWiG hält Pierre Fabre diese Beschränkung für nicht angemessen. In der Betrachtung der negativen Effekte einer Intervention ist nach Auffassung von Pierre Fabre die Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Medianes PFS als Annäherung an die Beobachtungszeiten</p> <p>Die Aussage des pU, dass in den drei von ihm herangezogenen Vinflunin-Studien der Beobachtungszeitraum nicht berichtet sei, ist nicht vollständig nachvollziehbar: die Studie Bellmunt 2009 [5] berichtet einen Beobachtungszeitraum von 21,5 Monaten, die vom pU nicht berücksichtigte Studie Culine 2009 [3] einen Beobachtungszeitraum von 11,9 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zulässigkeit indirekter Vergleich unerwünschter Ereignisse bei fehlendem Vergleich Morbidität/Mortalität</p> <p>Grundsätzlich hält Pierre Fabre die Anerkennung eines Zusatznutzens auf Basis von unterschiedlichen Raten unerwünschter Ereignisse nur dann für zulässig, wenn zumindest eine vergleichbare Wirksamkeit zweier Interventionen gegeben ist. Im vorliegenden Fall ist ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit aufgrund der abweichenden prognostischen Faktoren und der unterschiedlichen Vorgehensweise im Hinblick auf die Therapiedauerdauer in den verwendeten Studienarmen aus Sicht von Pierre Fabre jedoch wie oben ausgeführt nicht zulässig.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Bericht Nr. 543 – Nivolumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Auftrag A17-29, Version 1.0, Stand 28.09.2017.
- [2] Pierre Fabre Pharma GmbH. Fachinformation Javlor®. Juni 2014.
- [3] Culine S, Theodore C, De Santis M, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer* 2006;94:1395-401.
- [4] Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma – results of a large phase 2 study. *Cancer* 2009;115:4110-7.
- [5] Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454-61.
- [6] Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum containing regimens. *J Clin Oncol* 2010;28:1850-5.
- [7] Sonpavde G, Pond GR, Fougeray R, et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. *Eur Urol* 2013;63:717-23.
- [8] Castellano D, Puente J, de Velasco G, et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer* 2014;14:779.
- [9] Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1590-8.
- [10] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-2 (and supplements).
- [11] Bellmunt J, Kersten JM, Vasquez F, 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* 2017;28:1517-22 (and supplements).
- [12] Chiou VL & Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:3541-43.
- [13] Powles T, Eder JP, Fine GD et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515: 558-62.
- [14] Rosenberg JE, Hoffmann-Censits J, Powles T et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.
- [15] Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18(2):212-20.

5.5 Stellungnahme DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie

Datum	23. Oktober 2017
Stellungnahme zu	Nivolumab
Stellungnahme von	<i>DGHO / DGU</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom ist das erste Verfahren bei dieser Tumorentität. Nivolumab wurde bereits bei Melanom, NSCLC, Nierenzellkarzinom, Hodgkin Lymphom und Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich bewertet. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 922 1433 1305"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Frührezidiv (≤6 Monate)</td> <td>Vinflunin</td> <td>erheblich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Spätrezidiv (>6-12 Monate)</td> <td>Vinflunin oder Cisplatin-basierte Chemotherapie</td> <td>erheblich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Frührezidiv (≤6 Monate)	Vinflunin	erheblich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Spätrezidiv (>6-12 Monate)	Vinflunin oder Cisplatin-basierte Chemotherapie	erheblich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>					
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																								
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																								
Frührezidiv (≤6 Monate)	Vinflunin	erheblich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								
Spätrezidiv (>6-12 Monate)	Vinflunin oder Cisplatin-basierte Chemotherapie	erheblich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								

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

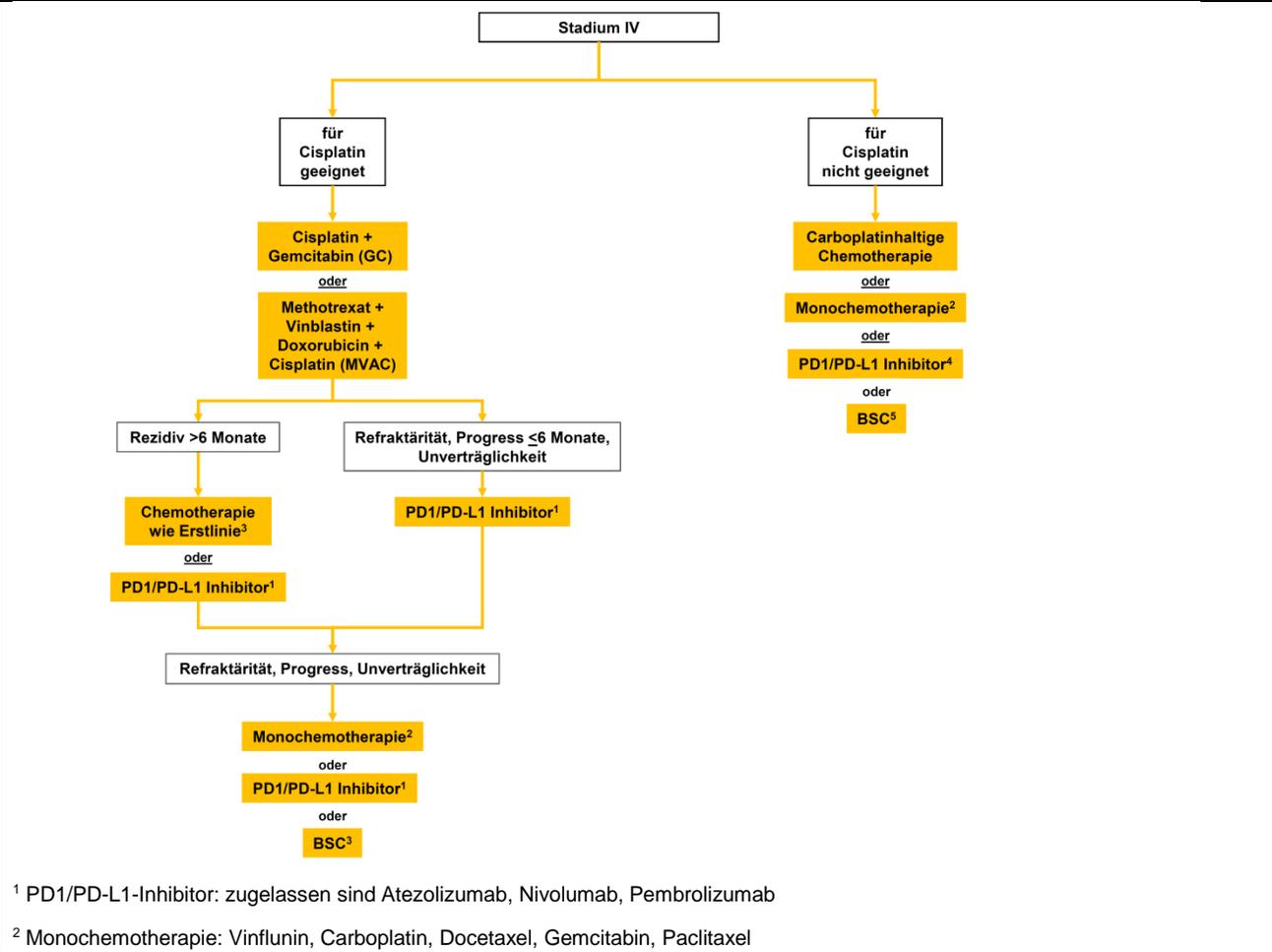
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die systemischen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom nach platinhaltiger Vorbehandlung sind gering, die Überlebenszeit ist kurz. • Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist Vinflunin oder eine Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie geeignet. • Bisher liegen nur Daten zur Wirksamkeit von Nivolumab aus nicht-randomisierten Phase I/II-Studien vor. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 8,6 – 10,2 Monaten, numerisch oberhalb der Ergebnisse von Vinflunin oder anderen Formen der Chemotherapie. Unter Nivolumab werden auch bei Patienten mit Urothelkarzinom lang anhaltende Remissionen beobachtet. • Nivolumab führt zu einer höheren Remissionsrate als die Chemotherapie. Subjektiv besonders belastende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Alopezie und Neuropathie treten nicht auf. • Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen liegt unter Nivolumab bei 18%. <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom ist das erste Verfahren zu einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei dieser prognostisch ungünstigen Tumorentität. In Deutschland stehen zwei weitere Verfahren zu Atezolizumab und Pembrolizumab an, die FDA hat mit Avelumab und Durvalumab bisher insgesamt 5 Immuncheckpoint-Inhibitoren zugelassen.</p> <p>In der Gesamtheit der Daten bieten die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine wertvolle, neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom. Wegen des Fehlens randomisierter Daten ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Nivolumab nicht möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1, 2]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).</p> <p>Die häufigste Manifestationsform ist das oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinom. Risiken sind lokale Rezidive und die Entwicklung eines höheren Stadiums. Beim muskelinvasiven Blasenkarzinom ist die Behandlung multimodal mit optimaler, patienten-orientierter Zystektomie und der Option einer frühen Chemotherapie.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumortherapie indiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität, Therapieziel und Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel [2, 3], siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Medikamentöse Tumortherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---



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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>³ nach einer Remissionsdauer >6 Monate</p> <p>⁴ PD1/PD-L1-Inhibitor: zugelassen sind Atezolizumab, Pembrolizumab</p> <p>⁵ BSC – Best Supportive Care</p> <p>In der Zweitlinientherapie richtet sich die Wahl der Medikamente auch nach dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie. Wenn der Progress nach mehr als einem halben Jahr Remission als Folge einer cisplatinhaltigen Chemotherapie auftritt, ist eine Wiederaufnahme der vorherigen Therapie sinnvoll. In der zweiten Linie der Chemotherapie wurden in der Zulassungsstudie für Vinflunin neben dem Allgemeinzustand (ECOG Performance Score) Lebermetastasen, der Hämoglobinwert und die Zeit, die seit dem Ende der Erstlinientherapie bis zum Progress vergangen ist, identifiziert [4]. Vinflunin ist in Europa für die Zweitlinientherapie des Harnblasenkarzinoms nach einer vorherigen platinhaltigen Therapie zugelassen, da es einen Überlebensvorteil gegenüber supportiver Therapie aufwies (Hazard Ratio 0,78; Median 2,6 Monate). Ohne einen Risikofaktor betrug das mediane Gesamtüberleben 14,2 Monate vs. 1,7 Monaten mit mehr als 2 Risikofaktoren.</p> <p>Taxane werden ebenfalls eingesetzt. In einer aktuellen Studie zu Docetaxel lag die Remissionsrate bei 14%, das mittlere progressionsfreie Überleben bei 2,8 Monate [5].</p> <p>Eine neue Option ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim rezidiviertem/refraktärem Urothelkarzinom</p> <table border="1" data-bbox="165 1254 1431 1377"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴									
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴										

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

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sharma 2016 Checkmate 032 [6]	Zweitlinie	-	Nivolumab	78	26,7 ⁵	2,8	10,2	
Sharma 2017, Checkmate 275 [7]	Zweitlinie	-	Nivolumab	270	20,0	2,0	8,6	
Bellmunt 2017, Keynote 045 [8]	Zweitlinie	Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin	Pembrolizumab	542	11,4 vs 21,1 p = 0,001	3,3 vs 2,1 0,98 ⁶ n. s. ⁷	7,4 vs 10,3 0,73 p = 0,002	
Rosenberg 2016, IMvigor 211 [9]	Zweitlinie		Azetolizumab	315	20,0	2,0	8,6	
Apolo 2017 [10]	Zweitlinie		Avelumab	44	18,2	2,7	13,7	
Powles, 2017 [11]	Zweitlinie		Durvalumab	191	17,8	1,5	18,2	
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁷ n.s. – nicht signifikant;</p> <p>Die Liste der von EMA oder FDA zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Arzneimittel ist in Tabelle 3 zusammengestellt.</p>								

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

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Table 3: Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie des Urothelkarzinoms				
Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		
		EMA		FDA
		Zweitlinie	Erstlinie, für Platin nicht geeignet	
PD-1 Inhibitor	Nivolumab	X		X
	Pembrolizumab	X	X	X
PD-L1 Inhibitor	Atezolizumab	X	X	X
	Avelumab			X
	Durvalumab			X
<p>Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Nivolumab blockiert die Apoptose aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion.</p> <p>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab</p> <p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Anlage I Für vortherapierte Patienten wurde vom G-BA das Vinca-Alkaloid Vinflunin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, für Patienten mit einem Rezidiv >6-12 Monate als Alternative auch eine platinbasierte Chemotherapie. In der Zweitlinientherapie werden auch Taxane eingesetzt, sind in Deutschland aber nicht in dieser Indikation zugelassen.</p>				

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Anlage II Für vortherapierte Patienten wurde vom G-BA das Vinca-Alkaloid Vinflunin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, für Patienten mit einem Rezidiv >6-12 Monate als Alternative auch eine platinbasierte Chemotherapie. In der Zweitlinientherapie werden auch Taxane eingesetzt, sind in Deutschland aber nicht in dieser Indikation zugelassen.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die nicht-randomisierte, offene Phase I/II-Studie CheckMate CA209-032 und die nicht-randomisierte, offene Phase II-Studie CheckMate CA209-275. Deutsche Zentren waren an beiden Studien beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7]. Primärer Endpunkt beider Studien war die Ansprechrate.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom. Die mediane Überlebenszeit unter Vinflunin in der Zweitlinientherapie lag in der Zulassungsstudie bei 6,9 Monaten [12]. In der aktuellen Keynote045-Studie liegt sie für eine Chemotherapie mit Taxanen oder Vinflunin bei 7,4 Monaten. Nummerisch ist die mediane Überlebenszeit in den beiden nicht-randomisierten Nivolumab-Studien mit 8,6 bzw. 10,2 Monaten deutlich länger. In der gepoolten Analyse der beiden CheckMate-Studien zeichnet sich nach 12 Monaten ein Abflachen der Überlebenskurve mit einer relativ konstanten Überlebensraten nach 18-21 Monaten ab.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt in den beiden nicht-randomisierten Studien. Die Raten lagen bei 20,0 bzw. 26,7 Monaten. Remissionsraten unter Vinflunin liegen bei 10% [4, 5].</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde durch Nivolumab nicht verlängert und liegt nur bei 2-3 Monaten.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Anlage III Daten zur Lebensqualität wurden nur in der Studie CheckMate CA209-275 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Direkt vergleichende Daten zur Chemotherapie liegen nicht vor.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 18% der Patienten in der Studie CheckMate CA209-275 auf. Häufigste Nebenwirkungen waren Diarrhoe und Fatigue. Hierbei handelt es sich um Substanzklassen-Effekte.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>
3. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-038OL.html>
4. Bellmunt, 2009 Bellmunt, J., et al., Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 27:4454-4461, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.20.5534](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534)
5. Petrylak DP et al.: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2017-Congress/News-Articles/Ramucirumab-Improves-PFS-in-Patients-with-Platinum-Refractory-Advanced-Urothelial-Carcinoma>
6. Sharma P, Callahan MK, Bono P et al.: Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 17:1590-1598, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30496-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30496-X)
7. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke et al.: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 18:312-322, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7)
8. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 376:1015-1026, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1613683](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683)
9. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T et al.: Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 387:1909-1920, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)
10. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A et al.: Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. J Clin Oncol 35:2117-2124, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.71.6795](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6795)
11. Powles T, O'Donnell PH, Massard C et al.: Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. JAMA Oncol 3:e172411, 2017. DOI: [10.1001/jamaoncol.2017.2411](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2411)
12. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE 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 24:1466-1472, 2013. DOI: [10.1093/annonc/mdt007](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt007)

5.6 Stellungnahme Merck Serono GmbH

Datum	23.10.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Oktober 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum neuen Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo®) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Vinflunin für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate) bzw. Vinflunin oder eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung den Zusatznutzen insgesamt als nicht belegt an. Der vom Hersteller vorgelegte historische Vergleich auf Basis einzelner Studienarme wurde vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Bestverfügbare Evidenz in besonderer Versorgungssituation ist heranzuziehen</p> <p>Der Hersteller legt im Dossier einen historischen Vergleich aus zwei einarmigen Studien zu Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin (Studien von Vaughn 2009, Bellmunt 2017 sowie Bellmunt 2009) vor. Dieser Vergleich wurde vom IQWiG als ungeeignet abgelehnt. Das IQWiG begründet seine Beurteilung mit</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.</p> <p>Auf Grundlage der vorgelegten Nachweise sind vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer nicht sachgerechten Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse sowie dem Fehlen von sehr großen Effekten für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse im historischen Vergleich.</p> <p>Damit ist festzustellen ist, dass im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung abermals die bestverfügbare Evidenz nicht berücksichtigt wurde. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es jedoch in besonderen Versorgungssituationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen. Nach Angaben der EMA (bzw. des CHMP) ist für das bestehende Anwendungsgebiet von einer besonderen Versorgungssituation auszugehen, da für die Patienten im Anwendungsgebiet von Nivolumab nur schlechte Therapieprognosen bestehen.</p> <p>Ebenso ist festzustellen, dass in dem vom Hersteller vorgelegten historischen Vergleich sehr große und teils dramatische Effekte zugunsten von Nivolumab für spezifische unerwünschte Ereignisse (z.B. für Leukopenie mit CTCAE Grad 3-4 mit Ereignisraten von 0% vs. 49%; RR = 0,00 [0,00; 0,05] sowie Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4 mit Ereignisraten von 1% vs. 58%; RR = 0,01 [0,00; 0,04]) vorliegen. Die Effekte dieser Größenordnung sind damit nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar. Zugleich zeigte sich für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad 3-4 ein statistisch signifikanter Vorteil (Ereignisraten 61% vs. 80%; RR = 0,77 [0,68; 0,86]) zugunsten von Nivolumab.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation vorzunehmen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der G-BA sollte deshalb seine Bewertung auf der Grundlage der vorliegenden bestverfügbaren Evidenz, d.h. von Unterlagen niedriger Evidenzstufe vornehmen. Die hier vorgelegten Daten des historischen Vergleichs sollten berücksichtigt bzw. herangezogen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23.10.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab (Urothelkarzinom), Nr. 543, A17-29, Version: 1.0, Stand: 28.09.2017
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Urothelkarzinome traten im Jahr 2013 bei etwa 22.300 Männern und 7200 Frauen in Deutschland auf; bei jedem vierten männlichen und bei jeder dritten weiblichen Betroffenen bestand bereits ein muskelinvasives Stadium (1).</p> <p>Im metastasierten Stadium oder im nicht resektablen Stadium ohne Option einer Strahlentherapie ist eine Cisplatin-basierte Chemotherapie – falls durchführbar – indiziert. Diese erfolgt in der Erstlinie meist als Cisplatin-/Gemcitabin-Kombination, die mit einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 14 Monaten, einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 7 Monaten und einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 49 % ähnliche Ergebnisse erbringt wie die mit höherer Toxizität assoziierte Kombination von Cisplatin mit Doxorubicin, Methotrexat und Vinblastin (2). Bei Patienten, die nicht für eine Platin-basierte Chemotherapie infrage kommen, gibt es keine etablierte Standardbehandlung.</p> <p>Die Ergebnisse der Zweitlinientherapie sind unbefriedigend. Eine Monochemotherapie mit Vinflunin zeigte in der Zulassungsstudie von 2009 einen OS-Vorteil von 6,3 vs. 4,9 Monaten gegenüber Best Supportive Care (BSC) und wurde danach als Standard angesehen (2). Die Lebensqualitätsdaten zeigten allerdings für Vinflunin keinen Vorteil gegenüber BSC, und in der Langzeitauswertung (3) war der geringe Unterschied im OS nicht mehr signifikant. Eine arzneimittelrechtliche Zulassung nach Cisplatin-Vorbehandlung besteht außerdem für Cisplatin+/-Gemcitabin als Reexposition und für Doxorubicin (4-6).</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusätzlich wurden aktuell die PD-1-Antagonisten Pembrolizumab, Atezolizumab und Nivolumab zur Zweitlinientherapie zugelassen. Für Pembrolizumab liegt eine Phase-III-Studie vor zum Vergleich mit einer Taxan- oder Vinflunin-Monochemotherapie (7). Das OS war im Pembrolizumab-Arm mit 10,3 vs. 7,4 Monaten signifikant verlängert bei etwa gleichem PFS. Von einer laufenden Phase-III-Studie zum Vergleich von Atezolizumab vs. Chemotherapie mit Vinflunin oder einem Taxan wurden noch keine Daten publiziert. In einer Presseerklärung teilte der pharmazeutische Unternehmer von Atezolizumab jedoch mit, dass der primäre Endpunkt einer Verlängerung des OS verfehlt wurde (8).</p> <p>Das Ziel der vorliegenden frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Patienten mit Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier-bewertung S. 3, S. 11	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>In diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Nivolumab bewertet werden, im Vergleich zur ZVT als Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie.</p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="293 786 1169 1129"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 786 656 826">Indikation</th> <th data-bbox="656 786 1169 826">ZVT^{a,b}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 826 656 1129">Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.</td> <td data-bbox="656 826 1169 1129">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 Cisplatin-basierte Chemotherapie^c </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die oben genannten Therapieoptionen gleichermaßen für Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach einer Platin-basierten adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie gelten.</p> <p>c: für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche infrage kommt</p>	Indikation	ZVT ^{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): <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 Cisplatin-basierte Chemotherapie^c 	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
Indikation	ZVT ^{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): <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 Cisplatin-basierte Chemotherapie^c 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 8–9, S. 17	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat keine randomisierte kontrollierte Studie für den Vergleich zwischen Nivolumab und Vinflunin nach Versagen einer Platin-basierten Erstlinientherapie vorgelegt. Stattdessen wurden einzelne Arme aus den folgenden fünf Studien herangezogen:</p> <p>Checkmate 032, eine multizentrische, multinationale, offene, nicht randomisierte, mehrarmige, zweistufige Phase-I/II-Studie in welcher 78 Patienten erst Nivolumab als Monotherapie erhielten und danach 18 (23 %) dieser Patienten auf eine Kombination Nivolumab plus Ipilimumab wechselten (9).</p> <p>Checkmate 275, eine multizentrische, multinationale, einarmige Phase-II-Studie mit Nivolumab Monotherapie (10).</p> <p>SECAVIN, eine multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-II/III-Studie mit Cabazitaxel vs. Vinflunin (11).</p> <p>Eine multizentrische, multinationale, offene, randomisierte Phase-III-Studie mit Vinflunin plus BSC vs. BSC (12).</p> <p>Eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit Vinflunin (13).</p> <p>Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur ZVT abzuleiten.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pU leitet selber aus den vorhandenen Daten keinen Vorteil für das Überleben oder die Lebensqualität zugunsten von Nivolumab ab und begründet einen Zusatznutzen nur mit Daten zur Verträglichkeit.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Kritik des IQWiG an, dass sich die Darstellung spezifischer unerwünschter Ereignisse (UE) auf Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen beschränkt und somit nicht aussagefähig ist. Ferner stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu, dass keine relevanten Unterschiede zwischen Nivolumab und Vinflunin in den UE-Gesamtraten oder für den Endpunkt OS gezeigt wurden.</p> <p>Eine vermutete niedrigere Toxizität von Nivolumab muss sich in einer verbesserten Lebensqualität zeigen, um bei fehlendem randomisierten Vergleich relevant zu werden.</p> <p>Darüber hinaus wurden in die Checkmate-032- und in die Checkmate-275-Studie hoch selektionierte Patienten ausschließlich mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0 und 1 eingeschlossen. Der Anteil von 54 % Patienten mit ECOG-PS 0 ist für ein chemotherapeutisch vorbehandeltes Kollektiv mit progredienter Metastasierung ungewöhnlich hoch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Checkmate 032: n = 78; ECOG-PS 0/1: 54/46 % • Checkmate 275: n = 270; ECOG-PS 0/1: 54/46 % • Bellmunt 2009, Vinflunin-Arm: n = 253; ECOG-PS 0/1: 28,5/71,5 % • Bellmunt 2017, Vinflunin-Arm: n = 35; alle Patienten ECOG-PS 0/1 • Vaughn 2009, Vinflunin-Arm: n = 151; Karnofsky-Index 100: 31 %, Karnofsky-Index 90: 37 %, Karnofsky-Index 80: 32 % 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<p>Dies ist relevant, da gezeigt worden ist, dass der ECOG-Score mit dem Risiko für therapiebedingte Toxizität korreliert und somit Einfluss auf die UE-Raten hat (14;15).</p> <table border="1" data-bbox="291 523 1173 1054"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Checkmate 032</th> <th>Checkmate 275</th> <th>Bellmunt 2009</th> <th>Bellmunt 2017</th> <th>Vaughn 2009</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Nivolumab</td> <td colspan="3">Vinflunin</td> </tr> <tr> <td>medianes Gesamtüberleben in Monaten (95 % CI)</td> <td>10,18 (7,26–26,71)</td> <td>8,57 (6,05–11,27)</td> <td>6,9 (5,7– 8)</td> <td>8,35 (k. A.)</td> <td>8,2 (6,8– 9,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Nebenwirkungen (UE)</td> </tr> <tr> <td>schwerwiegende UE</td> <td>48 %</td> <td>55,9 %</td> <td>k. A.</td> <td>k. A.</td> <td>51 %</td> </tr> <tr> <td>schwere UE CTCAE Grad 3–4</td> <td>66,7 %</td> <td>60 %</td> <td></td> <td></td> <td>80 %</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE</td> <td>9,3 %</td> <td>23 %</td> <td>k. A.</td> <td>8,6 %</td> <td>21,9 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Konfidenzintervall</p>	Studie	Checkmate 032	Checkmate 275	Bellmunt 2009	Bellmunt 2017	Vaughn 2009	Nivolumab			Vinflunin			medianes Gesamtüberleben in Monaten (95 % CI)	10,18 (7,26–26,71)	8,57 (6,05–11,27)	6,9 (5,7– 8)	8,35 (k. A.)	8,2 (6,8– 9,6)	Nebenwirkungen (UE)						schwerwiegende UE	48 %	55,9 %	k. A.	k. A.	51 %	schwere UE CTCAE Grad 3–4	66,7 %	60 %			80 %	Abbruch wegen UE	9,3 %	23 %	k. A.	8,6 %	21,9 %	
Studie	Checkmate 032	Checkmate 275	Bellmunt 2009	Bellmunt 2017	Vaughn 2009																																							
Nivolumab			Vinflunin																																									
medianes Gesamtüberleben in Monaten (95 % CI)	10,18 (7,26–26,71)	8,57 (6,05–11,27)	6,9 (5,7– 8)	8,35 (k. A.)	8,2 (6,8– 9,6)																																							
Nebenwirkungen (UE)																																												
schwerwiegende UE	48 %	55,9 %	k. A.	k. A.	51 %																																							
schwere UE CTCAE Grad 3–4	66,7 %	60 %			80 %																																							
Abbruch wegen UE	9,3 %	23 %	k. A.	8,6 %	21,9 %																																							
IQWiG Dossierbewertung S. 8, S. 17–20	<p>Weitere Kritik an den Studien</p> <p>Da direkt vergleichende Studien fehlen, sind alle Unterschiede fragwürdig, sofern sie nicht extrem groß sind und eindeutig ausfallen. Dies ist mit Ausnahme der Leukopenie, die isoliert betrachtet keinen klinisch relevanten Stellenwert hat, nicht der Fall.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.																																										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ferner handelt es sich bei den in diese Studien eingeschlossenen Patienten um sehr heterogene Kollektive mit nicht vergleichbarer Vorbehandlung und Metastasierungsmuster.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten waren überwiegend in einem guten Allgemeinzustand ECOG PS 0 oder 1.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom pU eingereichten Daten sind aus den o. g. formalen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Es besteht aus Sicht der AkdÄ deshalb kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur ZVT – als Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie.</p> <p>Vinflunin ist keine für die Patienten extrem belastende oder gefährliche Chemotherapie. Einen Zusatznutzen für Nivolumab bei fehlender Verbesserung des Überlebens nur aus einer – aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs nicht sicher nachgewiesenen – Reduktion von Nebenwirkungen abzuleiten, ist auch unter klinischen Gesichtspunkten nicht stichhaltig.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur ZVT als Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 11. Oktober 2017). Berlin, Stand: November 2016.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038ol_I_S3_Harnblasenkarzinom_2016-12.pdf. AWMF-Register-Nummer: 032/038OL. Langversion 1.1, Stand: November 2016.
3. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE 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: 1466-1472.
4. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Gemcitabin-GRY® 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juli 2015.
5. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2016.
6. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Januar 2017.
7. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al.: Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1015-1026.
8. Genentech: Press release: Genentech provides update on phase III study of Tecentriq (Atezolizumab) in people with previously treated advanced bladder cancer: <https://www.gene.com/media/press-releases/14665/2017-05-09/genentech-provides-update-on-phase-iii-s> (letzter Zugriff: 11. Oktober 2017). San Francisco, Stand: 9. Mai 2017.
9. Sharma P, Callahan MK, Bono P et al.: Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1590-1598.
10. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A et al.: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 312-322.
11. Bellmunt J, Kerst JM, Vazquez F 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* 2017; 28: 1517-1522.
12. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T et al.: Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-4461.
13. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM et al.: Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 2009; 115: 4110-4117.
14. Extermann M, Boler I, Reich RR et al.: Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118: 3377-3386.
15. Kim J, Hurria A: Determining chemotherapy tolerance in older patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 1494-1502.

5.8 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	23.Oktober.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i> Dominik Ebsen, Pricing & Market Access dominik.ebsen@astrazeneca.com

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 02.10.2017 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®) nehmen.</p> <p>Das betroffene Anwendungsgebiet lautet: Opdivo® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.</p> <p>AstraZeneca hat einen Wirkstoff derselben Substanzklasse zur Behandlung des Urothelkarzinoms in der Entwicklung (Durvalumab, clinicaltrials.gov ID NCT02516241, NCT02527434). Weitere Studien sind in Planung. In den USA wurde Durvalumab bereits zur Behandlung des Urothelkarzinoms zugelassen. Das in den USA zugelassene Anwendungsgebiet lautet: <i>Durvalumab (Imfinzi®) is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC) who have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy, or whose disease has progressed within 12 months of receiving platinum-containing chemotherapy before (neoadjuvant) or after (adjuvant) surgery [1].</i></p> <p>Aufgrund dessen ist AstraZeneca vom Verfahren zu Nivolumab betroffen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Der Hersteller hat im Dossier Evidenz für den Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Vinflunin, dargestellt. Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgte durch einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich, nachdem keine direkt vergleichenden Studien im Anwendungsgebiet vorlagen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vinflunin wird seitens des Herstellers mit einer besseren Verträglichkeit begründet. Den Analysen des Herstellers zufolge, zeigten sich in den unerwünschten Ereignissen (UE) mit CTCAE Grad 3-4 und den einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 „Anämie“, „Thrombozytopenie“ und „Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie“ Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Darüber hinaus stellte der Hersteller im einzelnen UE „febrile Neutropenie“ mit CTCAE Grad 3-4 einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und in den einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 „Leukopenie“ und „Neutropenie“ jeweils einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen fest, der als dramatischer Effekt klassifiziert werden könne.</p> <p>Den Zusatznutzen beansprucht der Hersteller insbesondere basierend auf diesem festgestellten dramatischen Effekt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin. Unterstützend wirke die Vielzahl an UE mit CTCAE Grad 3-4 mit einem beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen. Bei der Begründung des dramatischen Effektmaßes folgte der Hersteller der Methodik des IQWiG (Kapitel 3.2.2 des Methodenpapiers) [2].</p> <p>Das IQWiG seinerseits zieht die Ergebnisse des Herstellers aus den genannten Analysen jedoch nicht zur Feststellung des Zusatznutzens heran. Die Ablehnung erfolgte mit der Begründung, dass die Auswahl der spezifischen UEs, anhand derer der Hersteller den Zusatznutzen begründet, selektiv sei. Die Auswahl sei beschränkt auf ein Nebenwirkungsspektrum spezifisch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Vinflunin. Demnach sei eine darauf basierende Bewertung nicht sachgerecht.</p> <p>AstraZeneca hinterfragt das Vorgehen des IQWiG. Der Recherche des Herstellers zufolge ist die Auswahl der dargestellten UEs der</p>	<p>Auf Grundlage der vorgelegten Nachweise sind vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.</p> <p>Bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen können nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Solche großen Unterschiede liegen mit Ausnahme von einigen spezifischen hämatologischen unerwünschten Ereignissen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht vor. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde insbesondere auf Chemotherapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse abgestellt, die aufgrund der Wirkmechanismen der zu vergleichenden Interventionen eher im Rahmen der Behandlung mit der Vergleichstherapie zu erwarten sind. Die für die Substanzklasse der PD-L1-Inhibitoren charakteristischen immunvermittelten Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutische Unternehmer nicht im Vergleich dargestellt, da Ergebnisse hierzu für Vinflunin nicht verfügbar waren. Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen somit nur unvollständige Ergebnisse vor, die es nicht erlauben, die unerwünschten Ereignisse von Nivolumab und Vinflunin in Ihrer Gesamtheit umfassend zu vergleichen. Aufgrund der unvollständigen Datenlage werden die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse als relevanter für den hier vorzunehmenden Vergleich erachtet als die vom Unternehmer ausgewählten spezifischen Nebenwirkungen. Dabei zeigten sich keine relevanten Unterschiede zugunsten von Nivolumab, bzw. keine Unterschiede, die hinreichend sicher maßgeblich auf positive Effekte von Nivolumab zurückgeführt werden können. Insbesondere liegt auch hinsichtlich der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verfügbarkeit an Daten zu Vinflunin geschuldet. Es wurden drei relevante Studie zu Vinflunin identifiziert, die aufgrund der approximierten, mit Nivolumab vergleichbaren Behandlungsdauer einen indirekten Vergleich der UEs, einschließlich der spezifischen UEs, zulassen [3]–[5]. Anhand der identifizierten Studien ließe sich ein historischer Vergleich für die gesamte Population durchführen.</p> <p>In der Konsequenz ist ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gefordert, nur für diejenigen UEs bzw. spezifischen UEs überhaupt möglich, die im Rahmen der Studien zu Vinflunin untersucht wurden.</p> <p>Nach Ansicht von AstraZeneca stellt diese Auswahl an UEs, die im Rahmen der Vinflunin-Studien untersucht wurden und somit für den Vergleich mit Nivolumab herangezogen werden können, ein relevantes Spektrum dar, das in der Gesamtschau eine Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Vinflunin hinsichtlich der Verträglichkeit zulässt. Der durch die limitierte Evidenz implizierten Unsicherheit wird seitens des Herstellers durch Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Rechnung getragen.</p> <p>Nur für die vom Hersteller dargestellten UEs war ein indirekter Vergleich gegenüber Vinflunin anhand der identifizierten Studien möglich. Vor diesem Hintergrund sollte der G-BA angemessen prüfen, ob und in welchem Umfang medizinische Sachgründe bestehen, die es rechtfertigen würden, die vorgelegten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	<p>unerwünschten Ereignissen kein relevanter Unterschied zwischen den Interventionen vor.</p>

Literaturverzeichnis:

- [1] FDA, „Approved Drugs - Durvalumab (Imfinzi)“, 01-Mai-2017. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm555930.htm>. [Zugegriffen: 23-Okt-2017].
- [2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), „Allgemeine Methoden Version 5.0“. 07-Okt-2017.
- [3] J. Bellmunt *u. a.*, „A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN)“, *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, Bd. 28, Nr. 7, S. 1517–1522, Juli 2017.
- [4] J. Bellmunt *u. a.*, „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.*, Bd. 27, Nr. 27, S. 4454–4461, Sep. 2009.
- [5] D. J. Vaughn *u. a.*, „Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study“, *Cancer*, Bd. 115, Nr. 18, S. 4110–4117, Sep. 2009.
- [6] juris, „§ 5 AM-NutzenV - Einzelnorm“, 16-Okt-2017. [Online]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html. [Zugegriffen: 16-Okt-2017].

5.9 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	23.10.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®), <i>Stellungnahme – Nivolumab – 2017-07-01-D-293</i>
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.10.2017 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®) in der Indikation lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom [1].</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Gemcitabin (Gemzar®) [2] nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Nivolumab (Opdivo®).</p> <p>Bestverfügbare Evidenz ist bei der Nutzenbewertung gemäß des vorliegenden Versorgungskontexts zu berücksichtigen</p> <p>Gemäß § 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sowie der Verfahrensordnung des G-BA ist der Zusatznutzen unter Berücksichtigung verfügbarer Evidenz vorzunehmen.</p> <p>Der Hersteller präsentiert einen historischen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Vergleich wurde vom IQWiG als ungeeignet bewertet.</p> <p>Im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung wurde somit die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Fall nicht berücksichtigt. Der vorliegende besondere Versorgungskontext rechtfertigt die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis von Unterlagen mit niedrigerer Evidenzstufe und angemessener Qualität.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.</p> <p>Auf Grundlage der vorgelegten Nachweise sind vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.</p> <p>Bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen können nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Solche großen Unterschiede liegen mit Ausnahme von einigen spezifischen hämatologischen unerwünschten Ereignissen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht vor.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Novolumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 543 ISSN: 1864-2500
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Gemzar ® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. April 2015

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Nivolumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. November 2017
von 10.02 Uhr bis 11.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Herrmann
Herr Dr. Kusick
Herr Pfeil
Herr Dr. Schwenke

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

Herr Dr. Emig
Herr Dr. Schymura

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

Frau Dr. Sahakyan
Frau Wieland-Schulz

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

Herr Dr. Buhck
Herr Hildebrandt

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Ebsen

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU):**

Herr Prof. Dr. Roigas

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

Herr Dr. Schraishuhn
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich bitte Platz zu nehmen, damit wir in die Anhörung einsteigen können. – Ich begrüße alle jetzt neu in den Saal Gekommenen herzlich an diesem schönen Morgen. Wir widmen uns dem Thema Nivolumab von BMS mit einem neuen Anwendungsgebiet, dem Urothelkarzinom.

Sie kennen im Grunde die routinemäßigen Bemerkungen, die wir zu Anfang machen. Ich heiße Sie ganz herzlich willkommen. Sie wissen, es wird ein Wortprotokoll geführt wird; es läuft auch ein Tonband mit. Meine Bitte wäre, dass Sie dann, wenn Sie sich melden, das vertretene Unternehmen oder die Institution entsprechend nennen, und vor allem, dass Sie das Mikrofon benutzen, damit auch die Protokollanten das recht gut verstehen können.

Ich stelle zunächst einmal ganz formell fest, wer heute jetzt hier anwesend ist. Ich fange an mit Bristol-Myers Squibb: Ich sehe, Frau Dr. Hermann ist da, ebenso Herr Dr. Kusick. Herrn Pfeil habe ich gerade gesehen, Herrn Schwenke habe ich eben schon die ganze Zeit gesehen. – Herzlich willkommen! – Herrn Professor Ludwig habe ich gesehen, Herrn Dr. Spehn habe ich auch schon gesehen.

Dann fahre ich fort mit AstraZeneca: Herr Dr. Ebsen ist da, sehe ich gerade. Herr Wörmann hat sich entschuldigt. Von der Deutschen Gesellschaft für Urologie sehe ich Herrn Professor Roigas. Lilly Deutschland wird von Herrn Dr. Emig und Herrn Dr. Schymura vertreten – beide sind anwesend. Von MSD Sharp & Dohme sind – ich bitte um Nachsicht; falls ich den Namen falsch aussprechen sollte, dann korrigieren Sie mich bitte entsprechend – Frau Dr. Sahakyan sowie Frau Wieland-Schulz anwesend. Entschuldigt haben sich von Pierre Fabre Pharma Frau Dr. Edlich und Herr Dr. Rosé; sie mussten absagen, weil sie verhindert sind. Von Roche Pharma sind Herr Dr. Buhck und Herr Hildebrandt anwesend. Vom vfa habe ich Herrn Dr. Werner und Herrn Schraishuhn gesehen. Herzlich willkommen!

Dann können wir in die Anhörung einsteigen. Zugrunde liegt eine IQWiG-Nutzenbewertung, die am 2. Oktober 2017 veröffentlicht worden ist. Das IQWiG kam zu dem Ergebnis, das ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Hierbei geht es insbesondere um die Frage der Verwertbarkeit des indirekten Vergleiches. Im historischen Vergleich wird man tatsächlich im Grunde einen Themenschwerpunkt setzen müssen. Andere Themen haben Sie schon erwähnt: Kritik an der Selektion der dargestellten uEs etc. pp.; ich will das jetzt nicht im Einzelnen wiederholen. Für uns sind wichtige Punkte für die Anhörung die Frage, wann mit vergleichenden Studiendaten gerechnet werden kann, sowie insbesondere Fragen an die Kliniker, für welche Patienten Nivolumab eine erforderliche Therapieoption ist. Das sind die Schwerpunkte, die wir momentan gesehen haben.

Sie kennen das übliche Prozedere. Ich muss noch darauf hinweisen, wer Stellungnahmen abgegeben hat. Das waren natürlich BMS, dann die AkdÄ, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Kombination mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie, MSD Sharp & Dohme, Merck Serono, Pierre Fabre Pharma GmbH, Roche Pharma AG, AstraZeneca, Lilly und der vfa.

Wir steigen jetzt in die Anhörung ein, und wie üblich hat der pU als Erster das Wort. – Wer möchte es ergreifen? – Frau Dr. Hermann, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Hermann (BMS): Sehr geehrter Herr Dr. Vöcking! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich danke Ihnen erst einmal dafür, dass Sie uns zu Beginn der heutigen Anhörung die Möglichkeit geben, einige Anmerkungen zu Nivolumab im Anwendungsgebiet metastasiertes Urothelkarzinom zu machen. Dazu möchte ich Ihnen zuerst einmal meine heute anwesenden Kollegen vorstellen. Ganz außen sitzt Herr Dr. Schwenke für Methodik und Statistik, daneben Herr Dr. Kusick, verantwortlich für die Medizin, und links von mir sitzt Herr Pfeil aus dem Bereich Market Access. Mein Name ist, wie ich schon sagte, Dr. Hermann; ich komme auch aus dem Bereich Market Access.

In der Indikation fortgeschrittenes Urothelkarzinom ist Nivolumab der erste zugelassene Wirkstoff mit einem neuen Wirkprinzip. In diesem Anwendungsgebiet hat es seit vielen Jahren keine neuen Entwicklungen gegeben. Für BMS war es daher wichtig, Patienten das Produkt frühzeitig zur Verfügung zu stellen und die Zulassung auf Basis der einarmigen Studien CheckMate 032 und CheckMate 275 zu beantragen. Jenseits der grundsätzlichen methodischen Fragen ist es uns wichtig zu zeigen, dass Nivolumab bei der Behandlung im Indikationsgebiet Urothelkarzinom eine wichtige Therapieoption darstellt und innerhalb kürzester Zeit nach der Zulassung bereits einen festen Platz in der Behandlung von schwerkranken Patienten mit einer schnell progredienten Erkrankung hat. Genau diesen Punkt betonen wir, nicht so sehr die technisch-methodischen Aspekte oder die Frage, in welche Kategorie der Zusatznutzen einzuordnen ist.

Wir sprechen heute nicht über die gut behandelbaren Patienten, sondern wir sprechen heute über die Patienten mit dem fortgeschrittenen Stadium, für die nichts anderes als Vinflunin zugelassen ist. Das Anwendungsgebiet von Nivolumab umfasst das fortgeschrittene Krankheitsstadium des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie. Neben der schlechten Prognose sind die Betroffenen oft extrem durch Nebenwirkungen der bisherigen Therapie belastet. Der ungedeckte medizinische Bedarf besteht somit vor allem im Vermeiden der schweren Nebenwirkungen. Diesen Anforderungen entspricht Nivolumab.

Wir sehen diverse Vorteile in einzelnen unerwünschten Ereignissen, insbesondere bei der Leukopenie und der Neutropenie mit dem CTCAE-Grad 3 bis 4. Bei eben klinisch sehr ernst zu nehmenden Komplikationen der bisherigen Chemotherapie erreicht Nivolumab Vorteile, die als dramatische Effekte klassifiziert werden können. Für das unerwünschte Ereignis febrile Neutropenie mit schwerem lebensbedrohlichem Grad, auch wieder CTCAE Grad 3 bzw. 4, erreicht Nivolumab einen erheblichen Vorteil für die Patienten. Zudem gibt es bei den für Nivolumab spezifischen immunvermittelten Nebenwirkungen keine signifikanten Effekte zuungunsten von Nivolumab gegenüber Vinflunin. Zur Mortalität zeigte sich in den Daten der eingeschlossenen Nivolumab-Studien ein numerischer Vorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin.

Bei der Lebensqualität zeigt sich das Bild wie folgt: Für Nivolumab waren Daten zur Lebensqualität sowie zur Symptomlast mit dem EORTC QLQ-C30 und die generische Lebensqualität anhand des EQ-5D, erhoben mit der Visual Analog Scale, erhoben worden. Es zeigte sich für ähnlich viele Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung wie auch Verbesserung zum Ausgangswert. Vor dem Hintergrund einer progredienten Erkrankung ist der in der Studie gezeigte Erhalt der Lebensqualität ein Gewinn für Patienten. Damit sehen wir die Daten zur Lebensqualität als unterstützend für die positiven Effekte von Nivolumab bei der Verträglichkeit.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, dies spiegeln die Gespräche mit den behandelnden Ärzten zur Anwendung von Nivolumab beim Urothelkarzinom wider. Die Rückmeldungen zu den klinischen Erfahrungen sind sehr wichtig, die die Bedeutung für die Patienten und so letztlich den klinischen Stellenwert eines Medikaments für deren Versorgung in Deutschland maßgeblich mitbestimmen, wie sie sich auch aus dem täglichen Leben ergeben.

Schließlich zur Frage nach dem Zusatznutzen von Nivolumab. Nach Ansicht von Bristol-Myers Squibb besteht ein deutlich patientenrelevanter klinischer Zusatznutzen, besonders im Hinblick auf die deutlich verbesserte Verträglichkeit bei spezifischen unerwünschten Ereignissen für Nivolumab mit mindestens vergleichbaren Überlebenschancen bei einer stabilen Lebensqualität. Wir sind davon überzeugt, dass Nivolumab für die Versorgung von Patienten im Anwendungsgebiet Urothelkarzinom eine wichtige Therapieoption darstellt, aufgrund eben der klinisch relevanten Vorteile.

Ich habe jetzt noch einmal alle wesentlichen Punkte aufgezeigt, die uns zu unserer Einschätzung geführt haben. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Hermann. – Ich eröffne den Kreis der Fragenden. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den Daten zur Lebensqualität. Können Sie etwas zu den Rücklaufquoten sagen, die Sie aus den Studien erzielen konnten? Außerdem habe ich noch eine Frage zu den ECOG-Angaben, die sich laut IQWiG-Bericht ja doch deutlich unterscheiden. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Gibt es bei der Lebensqualität Hinweise darauf, dass es mit den Leukopenien und Neutropenien Zusammenhänge gibt? Gibt es da irgendwelche Effektmodifikationen? Ich frage dies, weil Sie auch sagten, es gebe verbesserte Daten, Verschlechterungen in der Lebensqualität, aber auch Erhalt. Vielleicht können Sie das noch einmal kurz ausführen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (BMS): Vielleicht fange ich erst einmal mit Aussagen zur Lebensqualität an. Dort haben wir zwei Fragebögen, zum einen den QLQ-C30 und zum anderen den EQ-5D. Dort haben wir uns hauptsächlich die Visual Analog Scale angeschaut. Die Rücklaufquoten waren vergleichsweise hoch. Wir lagen also über 70 Prozent bei Patienten, die mindestens einen Baselinewert und einen Folgewert hatten, sodass man eben auch die Zeit bis zur Verschlechterung sich vernünftig anschauen kann oder vielmehr die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung sich anschauen kann. Zusätzlich haben wir uns im Modul 4 den Verlauf über die Zeit angeschaut, weil die reinen Eventraten eben nicht alles aussagen. Insbesondere in diesem Fall, da wir nur eine einarmige Studie haben und leider keinen Vergleich zu Vinflunin machen konnten, sieht man in diesem Zeitverlauf sehr schön, dass die Lebensqualität im Mittel sehr stabil ist.

Die zweite Frage bezog sich auf den ECOG-Status, richtig? – Dort war es so, dass wir bei den Nivolumab-Studien ungefähr im Verhältnis von 50 zu 50 Prozent ECOG-0- und ECOG-1-Patienten haben. Ein ähnliches Verhältnis sehen wir bei der Vinflunin-Studie Vaughn 2009 auch. In der Tat sehen wir dieses Verhältnis nicht bei der Bellmunt-Studie. Bei der Bellmunt-Studie von 2009 ist es eben so, dass das Verhältnis von ECOG 0 zu ECOG 1 deutlich zu ECOG 1 verschoben ist, weswegen wir dann auch die Studie von Bellmunt 2009 nur als

Sensitivitätsanalyse mit aufgenommen haben, weil es da eben eine Verschiebung gibt und damit das Gesamtüberleben wirklich nicht mehr vergleichbar ist, weil die Prognose unter ECOG 0 und ECOG 1 sehr verschieden ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen, war das ausreichend? – Okay. – Weitere Fragen? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich würde gerne zwei Punkte ansprechen. Das eine ist das, was eben gerade diskutiert wurde, der Allgemeinzustand der Patienten. Sie haben gerade darauf hingewiesen, dass in einer der Studien zu Vinflunin, das Sie als Vergleich heranziehen möchten, die Patienten einen schlechteren Allgemeinzustand hatten. Vielleicht könnten die Kliniker dazu noch etwas sagen, inwiefern der hohe Anteil an Patienten mit ECOG 1 in dieser Indikation repräsentativ ist; wir haben hier ja ein fortgeschrittenes Stadium. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund interessant für uns, da ja der pharmazeutische Unternehmer hierbei auf Safety-Vorteil abstellt und damit den Zusatznutzen begründet, unterstützt durch einen numerischen Overall-Survival-Vorteil und insofern folgende Frage natürlich eine besondere Rolle spielt: Ist das Patientenkollektiv repräsentativ? Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage geht auch noch einmal an den Unternehmer. Sie haben es ja schon kurz angerissen. Sie sehen Vorteile bei den spezifischen uEs, also den typischen zytopenischen uEs unter Chemotherapie. Noch einmal: Wie sehen Sie das? Insgesamt haben sich ja bei den Gesamtraten von schweren uEs bei den schwerwiegenden uEs keine großen Unterschiede gezeigt; nicht adjustiert. Wie sehen Sie das vor diesem Hintergrund, wenn es da so große Vorteile gibt, warum sich insgesamt da eigentlich kein Unterschied zeigt? Ist das dann mehr ein Unterschied im Profil, oder ist es ein Vorteil bei der Safety insgesamt?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich schlage vor, dass wir beide Fragen hintereinander beantworten. – Frau Hermann, wollen Sie zunächst einmal beginnen, und dann gehen wir zu den Klinikern? – Oder wer macht das? Herr Schwenke? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (BMS): Ich fange einfach bei dem letzten Punkt an. Sie hatten angesprochen, wir sähen deutliche Vorteile bei einzelnen unerwünschten Ereignissen. Wir sehen allerdings auch einen signifikanten Vorteil in der Gesamtkategorie unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 oder 4. Diese sind signifikant, aber erfüllen eben nicht den Tatbestand dramatisch, so wie es das IQWiG mit einem Punktschätzer unter 0,1 definiert. Das ist so. Wir sehen eben insgesamt diesen Vorteil in der Safety, wenn man sich die gesamte Kategorie uE Grad 3/4 anschaut. Wir sehen einige sehr starke Vorteile in den Neutropenien/Leukopenien, wie Sie auch schon angesprochen haben. Wir sehen insgesamt ein sehr vergleichbares Sicherheitsprofil für Nivolumab, wie wir es auch bei anderen Indikationen schon haben, so beim Nierenzellkarzinom, bei dem sehr, sehr ähnliche Nebenwirkungsraten auftreten, sehen, dass auch da der Anteil der Patienten, die uE mit Grad 3 oder 4 haben, sehr ähnlich ist, sodass wir hier sagen können – das hat ja auch die EMA bestätigt –, dass das Sicherheitsprofil für Nivolumab bekannt ist, dass es bei dieser Zulassung keine neuen Sicherheitsaspekte gab und dass wir insgesamt aber bei den einzelnen uEs deutliche Vorteile sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Ganz kurze Nachfrage. Also, Sie begründen es so, dass Sie praktisch die typischen Nebenwirkungen unter Checkpoint-Inhibitoren, zum Beispiel immunvermittelte uEs, gar nicht mehr genauer angesehen haben, weil Sie vom Nierenzellkarzinom übertragen und nur die für Vinflunin spezifischen uEs angesehen haben. Oder habe ich das jetzt falsch verstanden?

(Herr Dr. Schwenke [BMS] schüttelt den Kopf.)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Schwenke hat den Kopf geschüttelt. – Herr Schwenke, Sie sind dran.

Herr Dr. Schwenke (BMS): Wunderbar. – Wir haben uns in der Tat auf der einen Seite alle unerwünschten Ereignisse angeschaut, die für Vinflunin berichtet sind; denn nur für sie kann man einen historischen Vergleich machen. Auf der anderen Seite haben wir uns natürlich alle uEs angeschaut, die unter Nivolumab aufgetreten sind. Hier war es aber so, dass die immunvermittelten Nebenwirkungen alle in einem Bereich von unter 2 Prozent Inzidenzrate waren, sodass wir darauf in dem Dossier nicht weiter eingegangen sind. In der Stellungnahme haben wir das eben noch einmal aufgegriffen, weil es ja im IQWiG-Report angesprochen wurde. Da haben wir wirklich noch einmal den Vergleich mit der sehr konservativen Annahme gerechnet, dass unter Vinflunin wirklich gar nichts auftritt, das heißt wirklich gegen 0 Prozent Inzidenzrate verglichen, und da kommt kein Unterschied heraus.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frage eins. Frau Müller hatte zwei Fragen gestellt.

Frau Dr. Müller: Da ging es noch einmal um den ECOG-Status und darum, ob er für diese Population repräsentativ ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kusick. – Wir wollen erst den pU fragen und dann die Kliniker.

Herr Dr. Kusick (BMS): Vielleicht kann ich ganz kurz von unserer Seite etwas zum ECOG-Status sagen. Es ist richtig, dass in diese beiden Studien Patienten mit einem ECOG-Status von 0 und 1 eingeschlossen wurden. Allerdings ist es so – das darf man bei dieser Indikation nicht unterschätzen –, dass dies extrem kranke Patienten sind, die letztlich schon eine oder mehrere Therapielinien durchlaufen haben. Die Patienten in dieser Therapielinie, auch in unseren Studien, obwohl sie sozusagen nur einen ECOG-Status 0 oder 1 hatten, haben in über 80 Prozent viszerale Metastasen und eben bis zu 30 Prozent Lebermetastasen. Das heißt, es ist kein Kollektiv, das gesund wäre.

Es ist natürlich auch so – das ist vielleicht an dieser Stelle auch noch einmal deutlich zu machen –: Die EMA hat das Label unabhängig von einem ECOG-Status befürwortet, eben auch deshalb, weil es natürlich schwierig ist, auch ECOG-2-Patienten möglichst zügig in Studien einzuschließen; denn bei dieser sehr, sehr aggressiven Tumorerkrankung muss man schon sagen, dass auch zeitlich ein gewisser Therapiezwang herrscht, um die Patienten möglichst effektiv mit einer Therapieoption zu versorgen. Angesichts dessen haben wir uns, um auch klare Behandlungseffekte von Nivolumab sehen zu können, die wir ja auch sehen, eben dazu entschlossen, dass wir in diesen Studien ECOG-Patienten mit 0 und 1 eingeschlossen haben. Wenn die Frage ist, ob das repräsentativ für dieses Patientenkollektiv

ist, lautet die Antwort: Aus unserer Sicht ja, denn es gibt natürlich diese Patienten auch in der Klinik. Vor allen Dingen sind die Studien repräsentativ und auf den deutschen Versorgungskontext gut zu übertragen, weil vor allen Dingen von der CheckMate 275, von der Zulassungsstudie, ungefähr 20 Prozent der Patienten auch in deutschen Studienzentren behandelt wurden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kusick, ich habe Sie so verstanden: Sie sagen, Sie haben im Übrigen die schwerkranken Patienten im Fokus, im Grunde als nur eine Gruppe. Auf der anderen Seite sagt die AkdÄ, dass insgesamt, gerade mit Blick auf die uEs, die Kollektive im Grunde sehr heterogen waren. Ich sehe da noch eine Diskrepanz zwischen den Auffassungen. – Bitte, Herr Kusick.

Herr Dr. Kusick (BMS): Dazu ist zu sagen, dass wir natürlich in Studien probieren müssen, um den gerade angesprochenen Behandlungseffekt deutlich zu sehen, dass wir uns ein relativ homogenes Patientenkollektiv suchen. Das ist sehr schwierig, denn aufgrund von vielen Begleiterkrankungen ist gerade bei diesem aggressiven Tumor, dem fortgeschrittenen Urothelkarzinom, das Patientenkollektiv sehr heterogen. Wie gesagt, wir haben in den Studien ECOG-Patienten mit 0 und 1 eingeschlossen. Die EMA hat das Label sehr breit gefasst, sodass es immer eine individuelle Entscheidung des Arztes natürlich auch aus interdisziplinären Tumorkonferenzen ist, welche Therapieoption mit einem jeweiligen Patienten am besten durchgeführt wird. Da sind wir der Meinung, dass wir mit Nivolumab, gerade, was die Verträglichkeit angeht, eine sehr gute Alternative zu Vinflunin zur Verfügung stellen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay – Wie sieht das die AkdÄ? – Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich beginne bei dem ECOG: Sie haben gesagt, es gibt in der Klinik Patienten mit dem ECOG 0; ja, die kennen wir auch. Aber deren Anteil ist gering, deren Anteil ist nicht 54 Prozent, sondern eher noch niedriger als das, was bei Bellmunt in der ersten Studie war; da hatte er 29 Prozent Patienten mit ECOG 0. ECOG 0 heißt, dass die Patienten keinerlei Beschwerden durch die Erkrankung haben; die haben ihren Allgemeinzustand so, wie sie ihn ohne die Erkrankung auch hätten. Also ist hier hoch selektioniert worden. Wenn Sie 29 Prozent und 54 Prozent vergleichen, ist das schon deutlich.

Der ECOG hat einen gesicherten Einfluss auf die Überlebensprognose; das ist je nach Studie. Das geht bis hin zur Halbierung der Überlebenszeit in den fortgeschrittenen Stadien. Das ist auch in den Studien von Pembrolizumab enthalten. Also, es ist ein klarer, harter Prognosefaktor.

Die ECOG-Einstufung beeinflusst auch die Toxizität. Wir haben da einmal nachgelesen und haben gefunden, dass eben die Inzidenz von Nebenwirkungen auch mit dem ECOG korreliert. Also verzerrt der ECOG nicht nur die Mortalitätsdaten – das haben Sie ja eingeräumt, dass Sie sie deswegen nicht benutzen können –, sondern Sie haben auch noch eine gewisse Verzerrung im Bereich der Toxizität zu gewärtigen, was ja auch plausibel ist, dass die Patienten, die schlechter dran sind, eine Therapie ein Stück schlechter vertragen.

Die Frage geht ja dahin, ob ein Vergleich mit historischen Kontrollarmen ausreicht, um die Wirksamkeit oder einen Zusatznutzen zu belegen. Wir sehen das, wie wir auch geschrieben haben, so nicht, und zwar zum Ersten, weil dieser Vergleich nicht ausreichend untermauert

ist. Das Zweite ist, dass man jetzt die Surrogate nimmt: Wirksamkeit von Nivolumab beim Urothelkarzinom 20 Prozent Remissionsrate, 3 Prozent davon Vollremission, Überleben von achteinhalb Monaten, ein progressionsfreies Überleben von zwei Monaten, und nach sechs Monaten sind noch 26 Prozent der Patienten ohne Progression. Das heißt also, dass nach einem halben Jahr drei Viertel der Patienten progredient sind. Das ist nicht signifikant besser als die vorherigen Daten von Vaughn und Bellmunt mit Vinflunin. Da muss man sagen, dass die Vergleichstherapien ja äußerst unbefriedigend sind. Es gab bis vor einem halben Jahr keine Substanz, die in einer Studie gezeigt hat, dass die Patienten in der zweiten Linie unter dieser Therapie länger leben als unter einer Vergleichstherapie. Auch Vinflunin hatte erst einen Vorteil angenommen; bei der Nachauswertung, fünf Jahre später, war das nicht mehr signifikant. Zur Morbidität gibt es keine überzeugenden Daten.

Ein Stück hat es sich nach dem Pembrolizumab geändert; das werden alle wissen. In diesem Zusammenhang wurden Daten zur Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms veröffentlicht. Da gibt es einen Überlebensvorteil von drei Monaten – die Kurven gehen bis jetzt nicht auseinander –, der signifikant ist; das ist ja im *New England Journal* in diesem Jahr publiziert worden.

Eine dritte Compagnie hat Atezolizumab in eine Phase-III-Studie geschickt. Da wurde dann im Mai als Presseerklärung herausgegeben, dass der primäre Endpunkt des Overall Survivals verfehlt worden ist. Das ist im Oktober in Florenz einmal auf einem Kongress gebracht worden. An die Effektivität sind sie nicht herangekommen. Also, der Stand ist, dass es bis vor ganz Kurzem keinerlei Therapie gab, die bei diesen Patienten patientenrelevante Endpunkte beeinflussen kann.

Zur Toxizität ist unsere Einschätzung: Ja, es ist weniger hämatotoxisch. Das ist aber automatisch da. Wenn Sie ein Immuntherapeutikum mit einer zytostatischen Chemotherapie mit einem komplett anderen Wirkungsprinzip vergleichen, dann müssen Sie eine unterschiedliche Hämatotoxizität haben. Die Frage ist, was dabei an Lebensqualität herauskommt. Dazu haben wir keine Daten mangels Vergleichsgruppe. Aber Sie haben Therapieabbruch wegen unerwünschter Nebenwirkungen erwähnt, und das ist in Ihren historischen Armen und in den Nivolumab-Studien gleich. Von daher ist die Toxizität bisher nur für die Laborbefunde belegt, nicht für die Lebensqualität, nicht für die Abbruchrate, sodass wir meinen, dass man daraus keinen tragfähigen Vorteil gegenüber der historischen Vergleichstherapie entnehmen kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Spehn. – Bevor sich jetzt vielleicht von BMS jemand dazu melden will, frage ich: Herr Professor Roigas, wie sehen Sie das? Teilen Sie die Einschätzung der AkdÄ, oder wie ist Ihre Position?

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Herr Vöcking, vielen Dank. – Ich bin klinischer Urologe hier aus Berlin und Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Wir haben hier gemeinsam mit der DGHO auch eine Stellungnahme abgegeben, und ich möchte noch einen kurzen Blick in die klinische Situation werfen.

Wenn wir uns Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom anschauen, die eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie hinter sich haben, dann sind das in aller Regel Patienten, die hochgradig auf der einen Seite durch die Vortherapie, aber auf der anderen Seite auch durch die Erkrankung an sich gezeichnet sind. Insofern kann man meines Erachtens in der

klinischen Situation so eine gewisse Unterscheidung treffen, einerseits in diejenigen Patienten, die es weiter mit einer Chemotherapie schaffen werden, die angesprochen haben – so ist das jetzt auch gemacht worden; man spricht von den Patienten, die nach sechs Monaten in die Progression kommen und in der Lage sind, vielleicht erneut eine cisplatinbasierte Chemotherapie als eine Option zu bekommen –, und andererseits in die sehr große Gruppe von Patienten, bei denen man immer überlegt, ob man ihnen überhaupt noch eine Therapie gibt, also sowohl Vinflunin als auch jegliche andere Option, wie man es bisher zum Beispiel mit Docetaxel oder mit Taxanen versucht hat.

Das ist eine sehr große Gruppe von Patienten, und ich glaube, wenn man dieser Gruppe von Patienten eine Möglichkeit offerieren kann, eine Therapie anzubieten, die relativ wenig Nebenwirkungen verursacht, insbesondere keine Nebenwirkungen, die nun wieder chemotherapie-assoziiert sind, dann kann das durchaus für den Verlauf der Erkrankung bei diesen Patienten einen positiven Effekt haben.

Das Grundproblem, mit dem wir uns hier herumschlagen – ich sage es einmal vielleicht sogar etwas lapidar –, ist die fehlende Vergleichbarkeit, bezogen auf Effektivitätsparameter. Das ist sehr schwierig. Aber ich denke auch, dass wir bei der Substanz Nivolumab Effekte sehen, die wir auch bei anderen Immuntherapeutika beobachten können, zum Beispiel eine höhere Rate zwölf Monate nach Therapie, so ein Ausgleiten der Überlebenskurve in einen Bereich von 15 bis 20 Prozent Überleben. Das deutet darauf hin, dass möglicherweise Patienten wirklich in Langzeit von einer solchen Immunmodulation profitieren. Solche Patienten sieht man auch in der Klinik bei verschiedenen Entitäten – ich kann das nur für urologische Tumore sagen –, und ich glaube schon auch, dass es ein Unterschied ist; da teile ich nicht ganz die Meinung der Nebenwirkungsbeurteilungen.

Es ist ein Unterschied, ob ich einen Patienten mit Hämatoxizität konfrontieren muss, die bis zu einer Umkehrisolation, bis zu einer multiplen Gabe von antibiotischen Medikamenten führen kann und die Lebensqualität erheblich beeinflusst, bis dahin, dass es potenziell auch zu einer lebensgefährlichen Situation kommen kann, und dies im Gegensatz zu relativ gut verträglichen Substanzen, darunter das Nivolumab, die nur in seltenen Fällen lebensbedrohliche Nebenwirkungen erzeugen. Also, ich persönlich ebenso wie viele Kliniker, die das meiner Meinung nach teilen, sehen schon die gute Verträglichkeit der neuen Substanzen, auch des Nivolumab, als ein Argument zur Behandlung bei dieser ganz schlechten Patientengruppe, mit der wir es sehr viel zu tun haben, hinsichtlich derer ich vorhin sagte, man überlege, ob man diesen Patienten überhaupt noch irgendeine Therapie anbiete.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Ich komme auf meine Frage zurück, die ich ganz am Anfang gestellt habe. Für welche Patientengruppe ist denn dann Nivolumab im Grunde das richtige Mittel? Kann man das eingrenzen, kann man das gar nicht eingrenzen, oder wie sehen Sie das?

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Das ist meines Erachtens schwierig einzugrenzen, weil es formal halt für die Patienten grundsätzlich nach einer Chemotherapie zur Verfügung steht. Ich sehe das Nivolumab mehr in der Ecke für Patienten, die keine andere gute therapeutische Alternative haben, also für die Gruppe, die nicht noch einmal cisplatinbasiert eine Chemotherapie bekommen kann. Da hat man im Vergleich mit dem nur moderat wirksamen Vinflunin meines Erachtens mit dem Nivolumab eine gute Alternative, gerade in Bezug auf die Parameter Lebensqualität, Komplikationen, AEs, all das, was wir gerade diskutiert haben. Ich

würde vielleicht nicht für jeden Patienten, der in einer sehr guten Konstitution ist, der vor anderthalb Jahren eine cisplatinbasierte Chemotherapie bekommen und darauf gut angesprochen hat, sofort an Nivolumab denken; da würde ich schon auch überlegen, ob ich vielleicht noch einmal mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie im Sinne dieses Rechallenging-Konzeptes einsteige, eben weil nicht so viele therapeutische Optionen zur Verfügung stehen. Also, ich persönlich sehe schon das Nivolumab bei diesen schwerkranken, in der hinteren Linie der Erkrankung befindlichen Patienten als etwas wertvoller an als in der Gruppe davor, bei den gut behandelbaren. Aber grundsätzlich glaube ich, dass es schon, insgesamt gesehen, eine sehr gute Erweiterung des therapeutischen Spektrums für die Behandler bedeutet, dass man überhaupt jetzt so eine Substanz einsetzen kann, wo man sonst den Patienten immer nur chemotherapeutische Substanzen anbieten konnte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Roigas. – Wie sehen Sie das, Herr Spehn? Ähnlich?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir kennen die Patienten ja auch, die schwerkrank sind, denen man häufig auch das Vinflunin nicht mehr leicht geben kann. Aber hier geht es um die Beurteilung eines neuen Medikamentes, das mit einem viel, viel besseren Patientenkollektiv untersucht worden ist, was eben nicht auf die Realität übertragbar ist, die Sie geschildert haben. Die Alternativen, die wir haben, sind bei den klassischen, nämlich Vinflunin, Docetaxel, Taxol – diese drei haben Sie ja genannt –, sicherlich etwa von der Wirksamkeit her ähnlich bis gleich. Im Überleben haben wir hier für Nivolumab keinerlei Hinweise, dass es daran etwas ändert. Wir haben aber eben ein Präparat, einen PD1-Inhibitor, der einen Überlebensvorteil gezeigt hat. Das heißt, dass es durchaus möglich ist, mit einem gegebenenfalls anderen PD1-Inhibitor auch eine Verbesserung der Prognose zu erreichen. Hier, bei Nivolumab mit diesen Studien, aus diesen Daten, die wir hier haben, können wir keinen Hinweis oder Beleg für eine Verbesserung der Morbidität oder der Überlebenszeit erkennen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kusick.

Herr Dr. Kusick (BMS): Vielleicht erlauben Sie mir einige Anmerkungen dazu und auch zu den Punkten, die Sie vorhin angesprochen hatten.

Zum einen ist festzuhalten, dass momentan in den aktuell gültigen S3-Leitlinien in dem Therapiesetting, in dem wir uns gerade bewegen, Vinflunin die einzige Substanz ist, die überhaupt laut Leitlinien zugelassen ist. Über die anderen Therapieoptionen kann man sich unterhalten, aber über Offlabel-Einsatz. Die zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Verfahren ist nun einmal Vinflunin.

Ich würde gerne auf die Ansprechrate, die Sie vorhin anmerkten, kurz eingehen. Wenn man sich jetzt einmal diese Therapielinie und auch die Patienten vor Augen hält, um die es ja im Endeffekt geht, so sind es Patienten, die eigentlich so keine andere Option mehr haben. Wenn man sich da überlegt, dass aber ein Fünftel der Patienten, nämlich in den gepoolten Daten 21 Prozent, immerhin ansprechen, dann ist das für diesen aggressiven Tumor, der sehr schnell fortschreitet, ein Meilenstein; das muss man tatsächlich an dieser Stelle einmal sagen. Wenn man sich zudem überlegt, dass weitere 24 Prozent unter dieser Therapie eine stabile Erkrankung haben, dann sind Sie da knapp – das ist jetzt etwas aufgerundet – bei der Hälfte der Patienten, und da man muss sagen, es ist schon schwierig, dieses Therapieziel so auch mit Vinflunin zu erreichen.

Ein anderer Punkt war das progressionsfreie Überleben; darauf möchte ich gerne eingehen. Es stimmt, in den Studien beträgt das progressionsfreie Überleben zwischen zwei und drei Monaten. Das ist ein sehr wichtiger Endpunkt, für uns auch; allerdings ist natürlich auch das Gesamtüberleben sehr wichtig.

Eine Bemerkung vielleicht noch zum progressionsfreien Überleben: Man sieht ja in der Bildgebung zum Beispiel die Zunahme bestimmter Läsionen um 30 Prozent oder mehr und sagt dann, dieser Patient hat einen Progress. Aber dieser Patient merkt in den meisten Fällen nur deshalb, weil die Bildgebung dort einen Progress angibt, ja noch nicht, dass er deutlich progredient ist. Das ist etwas, worauf ich gerne noch einmal eingehen würde. Gerade bei den Therapieansprechern, die wir haben, bleibt ja die Lebensqualität zunächst stabil und steigt zum Ende mit einer leichten Tendenz an. Das heißt, diese Patienten, die ansprechen, haben sehr wohl eine gute Lebensqualität. Vielleicht noch eine Zahl, die ganz interessant ist: Das Einjahresüberleben bei denjenigen Patienten, die ansprechen, unabhängig vom PD1-Status, beträgt 96 Prozent. Das wollte ich an der Stelle noch erwähnen.

Die spezifischen unerwünschten Ereignisse sind uns eben deshalb so wichtig, weil es tatsächlich in dieser Indikation massiv patientenrelevant ist; denn es macht schon einen Unterschied – Herr Professor Roigas hat das gerade aus der klinischen Sicht erklärt –, ob Sie sich bei ungefähr der Hälfte der Patienten über die Hämatotox Gedanken machen müssen oder ob Sie das eben nicht müssen. Da sehen wir hier einen sehr deutlichen Vorteil für das Nivolumab, und es hat deshalb auch deutlich eine klinische Relevanz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Kusick. – Herr Spehn, wollen Sie noch einmal darauf erwidern? – Nicht mehr. Dann gehe ich jetzt in der Liste weiter. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich habe eine ganze Reihe von Punkten. Zunächst noch einmal, Herr Kusick: Ihre Begründung, warum Sie in Ihre Studien nur Patienten mit ECOG 0/1 eingeschlossen haben, kann ich überhaupt nicht nachvollziehen. Sie sprechen von Behandlungsbedürftigkeit und von der Notwendigkeit, zügig Patienten einzuschließen. Das können Sie mit ECOG-2-Status-Patienten genauso erreichen. Auch weiß ich nicht, warum Sie, wenn Sie eine nicht vergleichende Studie machen, jetzt unbedingt ein homogenes Patientenkollektiv brauchen. Wenn Sie Overall Survival als Endpunkt haben, wird das noch einmal unerklärlicher. Also, aus meiner Sicht ist es nicht nachvollziehbar, dass sie in diese Studie ausschließlich Patienten mit ECOG-Status 0 und 1 eingeschlossen haben.

Ich möchte auf die Daten zurückkommen, die wir zu den unerwünschten Ereignissen haben. Das Ganze krankt ja daran, dass wir nicht in der Lage sind, weder Mortalität noch Morbidität, aber auch die Nebenwirkungen zwischen dem Testpräparat und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Sie haben die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse angesprochen. Dazu möchte ich nur kurz darauf hinweisen, dass wir keine Gesamtrate der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse haben – wir wissen also nicht, wie viele Patienten insgesamt betroffen sind –, sondern es lediglich nach Einzelereignissen aufgesplittet ist. Auch die Einzelereignisse sind auf solche beschränkt, in denen immunmodulierende Medikation zur Behandlung des Ereignisses eingesetzt wurde; also ist auch das lediglich ein Ausschnitt.

Überhaupt nicht gesprochen haben wir bisher über weitere schwere unerwünschte Ereignisse, die unter Ihrem Präparat, unter Nivolumab, aufgetaucht sind. Da möchte ich insbesondere Infektionen und parasitäre Erkrankungen ansprechen, die in beiden Armen, die Sie vorgelegt haben, 17 bis 18 Prozent betreffen. Es gab also schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei einem hohen Prozentteil der Patienten und darüber hinaus schwere Erkrankung des Gastrointestinaltrakts noch einmal bei etwa 13 Prozent der Patienten. Es ist also nicht so, dass Sie unter Nivolumab keine schweren Nebenwirkungen haben. Sie haben natürlich – darauf hat Herr Spehn schon hingewiesen, und das ist erwartbar – nicht die hämatoonkologischen Nebenwirkungen, weil Sie keine Chemotherapie einsetzen. Sie haben aber andere Nebenwirkungen, und da sehen wir zum einen substantielle Nebenwirkungen und zum anderen nicht die Möglichkeit, das tatsächlich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen.

Darüber hinaus möchte ich darauf hinweisen, dass Sie bei 6 Prozent der Patienten Tod nach unerwünschtem Ereignis haben, zusätzlich zu dem Versterben aufgrund der Grunderkrankung. Das halte ich für eine solche Population in einer derartigen Studie auch für einen sehr hohen Prozentsatz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (BMS): Vielleicht fange ich erst einmal an. Sie haben ja viele Punkte aufgeführt, unter anderem – – Ich springe einmal in den Safety-Teil, in den Sicherheitsteil. Dort hatten Sie angesprochen, dass unter Nivolumab natürlich auch schwere unerwünschte Ereignisse auftreten; ja, das sehen wir genauso. Wir sehen aber auch – das hat ja auch die EMA bestätigt –, dass nichts Überraschendes aufgetreten ist. Das heißt, alle Nebenwirkungen, die aufgetreten sind, sind vergleichbar zu anderen Indikationen. Es gibt also kein neues Sicherheitssignal.

Auf der anderen Seite hatten Sie angesprochen, dass bei gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen 13 Prozent der Patienten von einem solchen unerwünschten Ereignis betroffen waren. Das ist richtig. Wir sehen aber unter anderem auch unter Vinflunin knapp 16 Prozent der Patienten, die eine Verstopfung hatten, also auch eine Verstopfung Grad 3/4. Allerdings sind – das muss man dazu sagen – unter Vinflunin nur die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in der Publikation aufgeführt. Das heißt, vermutlich ist die Rate noch höher, nur diese 16 Prozent sind berichtet. Wir haben das im Modul 4 nicht mit aufgenommen, weil es eben nur die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse sind, man also nicht sagen kann, wie hoch die Rate wirklich ist. Es gibt auch keine sogenannten nach System Organ Classes kategorisierten unerwünschten Ereignisse, sodass wir da gar keinen direkten Vergleich durchführen können.

Sie sprachen ferner die Infektionen und parasitären Erkrankungen an. Das ist auch eine System Organ Class, also ebenfalls eine Zusammenfassung von mehreren unerwünschten Ereignissen, bezüglich derer wir diesen Vergleich auch nicht ziehen können. Dort sehen wir aber unter Nivolumab hauptsächlich das unerwünschte Ereignis Infektion des Harnblasentrakts, also des Harnleiters, mit knapp 7 Prozent; das ist richtig. Da haben wir in der Tat keine Daten zu Vinflunin, um diesen Vergleich anstellen zu können. Auf der anderen Seite vergleichen wir aber bei Neutropenie/Leukopenie Zahlen von 0 bis 1 Prozent gegenüber 50 bis 58 Prozent Eventraten für Nivolumab gegenüber Vinflunin. Als medizinischer Laie, der

ich als Statistiker nun einmal bin, muss ich sagen: Das ist durchaus eine deutliche Hausnummer, zumindest für mich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Was ist mit den Todesfällen? 6 Prozent? – Herr Kusick.

Herr Dr. Kusick (BMS): Ein paar Anmerkungen zu den Todesfällen. Es trifft zu, dass wir in dieser Patientenpopulation tatsächlich eine hohe oder höhere Todesrate haben. Aber das lässt sich auch dadurch erklären – darauf ist auch die EMA eingegangen –, dass es natürlich Patienten gibt, die sehr, sehr viele Begleiterkrankungen haben. Wenn Sie sich dieses Patientenkollektiv anschauen, so sind die meisten, weil es nun einmal auch der primäre Risikofaktor ist, Raucher. Das bedeutet hohen Blutdruck und Gefäßsklerose; die meisten Patienten sind tatsächlich voroperiert. Wenn Sie sich anschauen, dass dann die Todesrate nach 30 Tagen nach Beendigung der Therapie etwas höher ist, so ist das die Realität. Aber die EMA hat auch ganz klar gesagt: Es sind keine neuen Sicherheitsrisiken identifiziert worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Das nehme ich jetzt so zur Kenntnis. Wir haben jetzt immer das Problem: Es gibt keine vergleichenden Daten. Sind denn nun die Daten zu erwarten, oder wie sieht es aus? – Herr Kusick.

Herr Dr. Kusick (BMS): In dieser speziellen Indikation, in der wir uns jetzt bewegen, sind von BMS keine neuen Daten geplant. Das hat mehrere Gründe. Zum einen haben wir uns entschieden, weil wir in der Multibasket-Studie, in dieser CheckMate 032, ein sehr gutes Ansprechen und eine sehr gute Aktivität gesehen haben, direkt mit einer Phase II einarmig, wie Sie alle wissen, in die Zulassung zu gehen. Das hat auch die EMA letztlich so gesagt: Es ist in dieser Indikation, hinsichtlich derer jahrelang nichts passiert ist, in Ordnung, dass man keine Phase-III-Daten nachgefordert hat. Das ist also auch bei uns nicht der Plan. Im Übrigen ist es auch ethisch heute in diesem Therapiesetting gar nicht mehr machbar, da noch eine Phase-III-Studie gegen Vinflunin nachzureichen.

Wir haben uns dazu entschlossen, dass wir sehr schnell mit Phase-III-Studien weiter nach vorne in die Therapielinien gehen. Das heißt, es laufen bereits mehrere Studien – eine im Erstlinientherapiebereich, eine im adjuvanten Bereich bei Hochrisikopatienten –, und es wird noch weiter nach vorne gehen in den Bereich des nichtmuskelinvasiven Blasenkarzinoms, um eben diese dann im metastasierten Zustand extrem aggressive Erkrankung früher zwar nicht zu verhindern, aber letztlich vom zeitlichen Verlauf her aufzuhalten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Professor Ludwig, Sie haben sich gerade spontan gemeldet.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne drei, vier Punkte anmerken. – Zunächst zu Herrn Roigas. Ich kann sehr gut nachvollziehen, obwohl ich sicherlich weniger urotheliale Tumore behandelt habe als er, dass man in der Situation mit den Chemotherapeutika derzeit nicht besonders glücklich ist, dass man wenig Alternativen hat; absolut d'accord. Ich kann ihm nicht zustimmen, was die Umkehrisolation angeht. Mit Hämatotoxizität kennt sich ein Hämatologe relativ gut aus, und die Zahl der Patienten, die ich behandelt habe, glaube ich, reicht aus, um zu sagen, dass das kein so gravierendes Problem ist, wie es dargestellt wurde.

Ich würde aber gern auf einen ganz anderen Punkt eingehen, der auch ein bisschen bei Ihrer Frage durchleuchtete. Wir müssen uns doch jetzt folgende Frage stellen: Wir haben in Amerika im Augenblick fünf zugelassene Wirkstoffe für die Behandlung, auch in den dortigen Guidelines empfohlene. Wir haben in Deutschland bald auch mehrere zugelassene Checkpoint-Inhibitoren oder letztlich Liganden-Inhibitoren. Was sind wir bereit zu akzeptieren oder wie wenig Evidenz fordern wir heute noch bei der Zulassung eines Arzneimittels, um diese Arzneimittel dann auf den Markt zu bringen und letztlich damit unsere Patienten zu behandeln? Viele von Ihnen werden die Auswertung – –

Immer kam das Argument von dem pharmazeutischen Unternehmer, „die EMA sagt“. Wir wissen heute – viele von Ihnen werden die Arbeit im *British Medical Journal* gelesen haben – , dass die Zulassungen häufig eine ganz lange Latenz haben, bis wir etwas mehr zur Lebensqualität und zum Überleben sagen können. Bei den Analysen, die jetzt gerade publiziert wurden, dauerte es mehrere Jahre. Sie planen keine weiteren Studien, weil die EMA etwas sagt; das heißt, wir werden letztlich das, was wir heute nicht wissen, auch in absehbarer Zeit nicht wissen. Das ist unbefriedigend.

Der zweite Punkt, den ich als sehr unbefriedigend empfinde, ist, dass wir bald viele Alternativen haben werden, aber mit Sicherheit keine Head-to-Head-Studien haben. Herr Spehn ist auf die besseren Daten für Pembrolizumab eingegangen. Woran orientieren sich die Kliniker eigentlich, wenn wir immer mehr akzeptieren, dass so wenig Evidenz zu einer Zulassung ausreicht und die Hersteller anschließend wenig motiviert sind, weitere vernünftige Daten nachzuliefern? Das ist eine extrem unbefriedigende Situation. Ich sage dies, ohne damit den Stellenwert von Checkpoint-Inhibitoren generell infrage stellen zu wollen. Ich glaube, es ist angesichts der wenigen wirksamen Chemotherapeutika extrem wichtig, dass wir Alternativen haben, und ich kann da Herrn Roigas durchaus folgen.

Eine kleine Spitze, Herr Kusick, muss ich doch äußern, oder ich glaube, Herr Schwenke hat es gesagt. Ich finde Folgendes sehr interessant: Wir haben hier so lange diskutiert, dass das PFS in der Onkologie häufig kein so wahnsinnig aussagekräftiger Parameter ist. Jetzt kommt das Argument, wir wissen doch, wenn das PFS sozusagen nur kurz ist, dass es aber für den Patienten überhaupt keine Auswirkungen hat, dass er keine großen Symptome hat, dass es bildgebende Befunde sind. Damit bestätigen Sie indirekt, warum wir das PFS als einen Surrogatendpunkt und nicht als einen sehr aussagekräftigen primären Endpunkt bezeichnen; das empfand ich als interessant zu hören, und da freue ich mich, dass diese Erkenntnis bei der Industrie angekommen ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die letzte Bemerkung lasse ich so im Raume stehen. Das Thema PFS ist natürlich fast eine Never Ending Story, im Grunde auch in diesem Raum hier. Okay. – Herr Kusick, Sie wollen darauf erwidern.

Herr Dr. Kusick (BMS): Zu der von Ihnen angesprochenen Spitze wollte ich eigentlich nur ganz kurz sagen und das klarstellen, damit es auch so stehen bleibt, auch im Wortprotokoll: PFS ist ein sehr wichtiger Endpunkt.

(Zurufe: Oh!)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut, ich lasse auch das jetzt so stehen. – Frau Wieseler, Sie haben eine Nachfrage.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte nur noch einmal das Studienprogramm, das Sie uns hier vorstellen, infrage stellen. Sie haben hier den einen Arm aus einer RCT vorgelegt, in der Sie Nivolumab mono mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab getestet haben. Diese Studie haben Sie 2014 begonnen. Das ist die einzige randomisierte Studie in diesem Anwendungsgebiet, die uns aber keinerlei Daten zu Therapiestandards gibt. Danach haben Sie eben diese einarmige Studie mit 270 Patienten gemacht, die Sie 2015 begonnen haben. Jetzt hören wir dieses Argument, dass es nicht ethisch sei, vergleichend zu testen. 2013 ist eine RCT mit Vinflunin versus Cabazitaxel begonnen worden, 2014 die RCT Pembrolizumab gegen Chemotherapie, 2015 Atezolizumab gegen Vinflunin, also genau die Fragestellung, die wir hier betrachten. Ich sehe nicht, dass es ein ethisches Problem sein soll, aussagekräftige Daten zur Verfügung zu stellen. Diese Tatsache, dass wir hier nur einarmige Evidenz haben, bringt uns ja genau in die Situation, in der wir hier sind: Wir können nicht sagen, welchen Stellenwert das Präparat in der Behandlung hat. Sie beschreiben immer wieder, dass es aus Ihren Daten kein neues Sicherheitssignal gibt. Das mag für die Zulassung beruhigend sein; uns hilft es aber nicht, das Präparat im Vergleich zu den verfügbaren Therapieoptionen zu beurteilen. Das heißt, aus dieser Situation kommen wir überhaupt nicht heraus. Wie gesagt, da helfen auch diese indirekten historischen Vergleiche nicht, insbesondere nicht in dieser Qualität, also nicht adjustiert. Wir haben einfach nicht die Studien, die wir brauchen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, das stelle ich auch fest. – Herr Kusick. – Gut, eine Frage an die Runde: Hat es von Ihnen Überlegungen gegeben, oder hat es eine Ethikkommission gegeben, die etwas abgelehnt hat, oder wie manifestiert sich da Ihr Hinweis?

Herr Dr. Kusick (BMS): Beim ersten Punkt war mir wichtig, das klarzustellen. Das habe ich auch gerade, glaube ich, deutlich gesagt. Das mit dem ethischen Hintergrund bezieht sich auf die jetzige Zeit; das bezieht sich nicht auf die Zeit von vor zwei, drei, vier Jahren. Das heißt, wenn Sie jetzt – das ist natürlich zweifelsohne so – das heutige Therapieumfeld anschauen, Status quo heute, dann ist es letztlich so, dass es dort eine große Dynamik gibt, was auch dem Patienten zugutekommt. Aber jetzt, in der heutigen Zeit – das meinte ich –, kann man ethisch keine Studie mehr gegen Vinflunin aufsetzen. Was vor drei, vier Jahren war und entschieden wurde, das ist richtig, dass wir bei uns eben eine große Effektivität, eine große Aktivität in der Multibasket-Studie gesehen haben und eben deshalb direkt dort weitergegangen sind, um dieses Medikament den Patienten möglichst schnell zur Verfügung zu stellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, aber es taucht natürlich genau das Problem auf, das Herr Professor Ludwig geschildert hatte: Es wird immer schneller zugelassen, ohne dass wir wirklich im Grunde eine tiefgreifende Evidenz attestieren können. – Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Sie sind zu spät dran, ja. Unsere Frage war ja, warum nicht wie bei den Mitbewerbern vor zwei, drei, vier Jahren eine solche Studie aufgelegt worden ist.

Jetzt noch einmal zu der Situation, die wir haben: Wir haben eine Studie mit dem PD1-Inhibitor Pembrolizumab, die positiv ist, deutlich positiv. Ich sage nur, die Kurven gehen nicht zusammen. Wir haben eine Studie mit einem anderen Medikament, mit Atezolizumab, wobei der primäre Endpunkt des Überlebens verfehlt wurde; die Studie läuft, glaube ich, noch weiter, aber er wurde verfehlt. Zudem haben wir eine dritte Substanz, für die es solche Daten überhaupt nicht gibt. Wenn wir Pembrolizumab und Atezolizumab vergleichen, haben wir einen

Hinweis, dass wir nicht bei Substanzklassen aus dem positiven Ergebnis des einen – Pembrolizumab – auf eine Gleichwertigkeit des anderen – Nivolumab – schließen können. Beim Bronchialkarzinom hatten wir eine ähnliche Entwicklung. Also sind Sie nach unserer Auffassung in der AkdÄ eigentlich in der Bringschuld. Die anderen Compagnies haben es ja vorgemacht. Die Daten müssen wir ja nur bewerten; aber bringen müssen Sie sie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Hermann.

Frau Dr. Hermann (BMS): Ich möchte im Moment eine kleine Anmerkung machen. Heute treffen wir uns, um eben Nivolumab gegen Vinflunin zu vergleichen. Das ist ja etwas, was der G-BA so vorgeschlagen hat, und es ist der Gegenstand der heutigen Diskussion. Ich denke, die Diskussion Pembrolizumab/Nivolumab führen wir, soweit ich richtig informiert bin, in der nahen Zukunft. Insofern sollte man heute wieder auf das Gespräch von heute fokussieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, aber ich habe den Hinweis von Herrn Spehn im Grunde genommen umfassender gesehen. – Okay, gut. – Auf der Liste habe ich jetzt Herrn Müller, Herrn Rodewyk und dann Frau Müller. – Herr Müller.

Herr Müller: Ich wollte noch einmal kritisch nachhaken an die DGU. Sie hatten ja in Ihrer Stellungnahme eben angedeutet, dass Sie den Patienten in der palliativen Situation auch Aussicht auf Überlebensvorteile machen könnten; das habe ich zumindest so verstanden. Ich habe jetzt in der Stellungnahme von Bristol die Aussage, dass es keine Unterschiede gibt, wohlgermerkt zu Vinflunin, jetzt gar nicht einmal die anderen PD-L-Antagonisten betrachtend. Ich richte noch einmal an die DGU, aber auch an die AkdÄ eine Frage, die sich vor folgendem Hintergrund stellt: Wenn ich mir den Keynote-Vergleichsarm zu Vinflunin angucke, sind es etwa sieben Monate, und wenn ich mir angucke, was die einarmigen Studien zu Nivolumab im Überleben haben, sind es etwa acht bis neun Monate. Mit welcher Evidenz können Sie, wenn man noch die Aussage von Herrn Spehn hinzunimmt, dass der ECOG-Status ganz maßgeblicher Risikofaktor für die Überlebenszeit ist, denn den Patienten tatsächlich beraten, dass er in der palliativen Situation auch einen Überlebensvorteil erwarten kann, immer im Vergleich zu Vinflunin?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Roigas.

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Diese Frage nehme ich gerne auf, weil wir genau dieses Problem haben, dass wir eben nur sehr wenige Daten letzten Endes zur Verfügung haben. Was wir gemacht haben, DGHO und DGU, ist Folgendes: Wir haben wirklich formal einfach einmal die Zahlen nebeneinander gehalten, wohl wissend, dass das jetzt keine evidenzbasierte Herleitung von Therapieempfehlung ist, ganz und gar nicht. Das ist richtig. Auf der anderen Seite beobachtet man aber Patienten unter einer PD1-/PD-L1-Inhibition, die lange von einer solchen Therapie profitieren. Das sind einzelne Fälle, das mag sich ausdrücken in einer vielleicht etwas erhöhten – ich sage „vielleicht“ bewusst, auch wieder wegen dieser fehlenden Vergleichbarkeit – 12-Jahres-Überlebensrate, die kalkuliert wird und die wir auch bei anderen Substanzen sehen –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Monate, nicht Jahre.

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): – Monate, Entschuldigung; 12-Monats-Überlebensrate –, die wir aber vielleicht auch ein wenig als Klasseneffekt dieser Substanzen bewerten können. Auf der Basis dieser Daten sind wir zu unserer Empfehlung gekommen.

Was den ECOG angeht: Ja, das ist richtig, aber auch da möchte ich ganz vorsichtig vielleicht einmal hinterfragen. Erstens ist auch die ECOG-Beurteilung nicht immer objektiv. Zweitens habe ich schon gesehen, dass in den Vergleichsstudien die Rate von Patienten mit einer viszeralen Erkrankung, mit einer Lebermetastasierung – also auch sehr wichtige Faktoren, die einen Eindruck geben, wie es dem Patienten geht – nicht so stark unterschiedlich waren. Diese ECOG-Diskussion kann man und sollte man sicherlich führen; aber ich bin mir nicht sicher, ob wir in der Lage sind zu beurteilen, inwieweit das wirklich zu einer Verzerrung geführt hat. Auch das können wir eigentlich nicht gut, meine ich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: An Herrn Roigas noch einmal: Sie haben vorhin den Patienten geschildert, der bei Ihnen in einer solchen Therapiesituation ist, der multimorbide ist, und dann überlegen Sie, was Sie tun. Aber das ist nicht der Patient mit ECOG 0 und 1, denke ich. Wenn wir dann hören, dass wir bei ECOG 0 und 1 durchaus auch tödliche Nebenwirkungen haben – – Bei dem polymorbiden Patienten, den Sie dann haben, sagen Sie dann, okay, wir haben ja nichts anderes, oder? Ich habe ein wenig das Problem: Wie bringen Sie dem Patienten ein Medikament bei, was schon bei relativ Gesunden relativ starke Nebenwirkungen hat? Ich sehe einfach: Wir haben hier zwei unterschiedliche Klientelen, wir haben die Studienpopulation, und wir haben das, was Sie uns vorhin geschildert haben, der Patient, der bei Ihnen in der Klinik ist, der behandelt werden muss. Ihn haben Sie mir als sehr polymorbide beschrieben, und wir haben hier eben durchaus auch eine nebenwirkungsreiche Therapie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Roigas.

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Auch hier lässt sich die Frage nicht für Sie mit letzter Konsequenz positiv beantworten. Es ist doch ganz klar, dass das Patientengut extrem heterogen ist. Ich weiß gar nicht, ob der Begriff der Multimorbidität jetzt heute hier von mir oder von Herrn Kollegen Ludwig kam. Fakt ist eines: Wenn ich für einen Patienten nach einer Chemotherapie – egal jetzt erst einmal, in welchem Zustand er sich befindet – mit einem metastasierten Urothelkarzinom nach einer weiteren Therapie suche, dann bin ich froh, wenn ich mehr Alternativen habe als nur das Vinflunin.

Dann kommen viele, viele anderen Dinge mit dazu, um eine Entscheidung zu fällen, ob dieser Patient überhaupt therapiert werden kann. Da würde ich sagen, ab ECOG 2, ab hohem Komorbiditätsindex, wird das ganz schwierig und geht sehr in Richtung Best Supportive Care. Bei allen anderen Patienten, die irgendwo zwischen 0 und 1 sind, muss ich mich dann irgendwie entscheiden. Ich glaube schon, dass ich persönlich oft die Entscheidung für eine neue Substanzklasse im Gegensatz zu einer altbekannten, aber nicht sonderlich hilfreichen Chemotherapie treffen würde, so wie ich persönlich das Vinflunin beurteile, natürlich mit dem ganzen Desaster der fehlenden Evidenz – das ist ja irgendwo ein bisschen so –, dass ich trotzdem bei diesen Patienten so argumentieren würde, dass ich sagte, es ist allemal eine Therapie, die man Ihnen anbieten kann, weil es eine moderne Therapie ist und sie relativ gut verträglich für Sie sein wird. Wir haben sehr wenige Daten, um die Effektivität zu einem Vergleichsprotokollarm zu beurteilen. Also, Sie merken, das bleibt sehr individuell. Es ist

einfach sehr individuell bei diesen Patienten, und da gibt es nur schwer irgendwie ganz klare Richtlinien, die man in der Klinik wirklich allgemein für die Patienten einsetzen kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Roigas. – Nur zu Ihrer Information: Herr Dr. Rodewyk ist wie Sie Mediziner. Insofern glaube ich, dass Sie an der Ecke großes Verständnis füreinander haben. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich ziehe zurück, weil die Fragen eben gerade von den Vorrednern schon gestellt wurden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? Also, wir stellen fest, das Problem ist im Grunde fehlende Evidenz, und ich habe Sie hier, Herr Professor Roigas, so verstanden, das sei halt nun die Praxiserfahrung, und danach müssten Sie Entscheidungen treffen. Aber Sie stellen eben auch fest, die Evidenz könnte besser sein, um es einmal ganz positiv auszudrücken.

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Herr Vöcking, absolut, ja. Wenn wir darüber reden, kommen wir automatisch auch wieder in den Bereich, dass wir Vergleichsmedikamente, die uns vielleicht in naher Zukunft zur Verfügung stehen, mit bewerten. Das ist natürlich eine Situation, die in der Zukunft dann auch noch einmal sehr stark zeigen wird, welchen Stellenwert jetzt konkret das Nivolumab bei dieser Patientengruppe haben wird.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Meine Frage jetzt an die Runde: Gibt es noch Bemerkungen und Fragen anderer Art? – Ich sehe, das ist nicht der Fall. Dann ist das routinemäßige weitere Vorgehen so: Frau Dr. Hermann, Sie haben, wenn Sie es wünschen, das letzte Wort. – Die Entscheidung trifft aber der Ausschuss.

Frau Dr. Hermann (BMS): Vielen Dank, Herr Dr. Vöcking. – Meine Damen und Herren, vielen Dank für die offene Diskussion. Ich hoffe und denke, wir konnten Ihre Fragen weitgehend beantworten. Wie im Eingangsstatement bereits erwähnt, war für uns hier wichtig, mit Ihnen nochmals in den Dialog zu treten. Ich denke, wir konnten aufzeigen, dass und welche Daten wir in der Zukunft zur Verfügung stellen werden und wie das Studienprogramm aussieht; davon konnten Sie sich sicherlich ein Bild machen. Meines Erachtens konnten wir auch ausführlich über die unerwünschten Ereignisse diskutieren und Klarheit schaffen.

Es besteht unserer Auffassung nach eine Verbesserung für die Patienten besonders im Bereich der Verträglichkeit. Hier sind es besonders die unerwünschten Ereignisse Neutropenie und Leukopenie, die wir auch gerade diskutiert haben, mit mindestens vergleichbaren Überlebenschancen bei stabiler Lebensqualität bei Patienten mit einer fortschreitenden Erkrankung. Mit diesen Vorteilen trägt Nivolumab zu einer Verbesserung der Situation der betroffenen Patienten bei. Daher sehen wir einen Zusatznutzen für Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet, und das war der Punkt, den ich hier noch einmal betonen wollte. – Herzlichen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Hermann. Sie können davon ausgehen, dass natürlich die Anhörung in die weiteren Beratungen einfließen wird. Inwieweit Sie insofern überzeugend waren, werden Sie selbst feststellen.

Schönen Dank, danke, dass Sie da waren. Ich schließe damit die Sitzung zu diesem Punkt.

Schluss der Anhörung: 11.08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2017-07-01-D-293 Nivolumab

Stand: Juli 2016

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

Nivolumab [zur Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

„nicht angezeigt“

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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

Siehe „systematische Literaturrecherche“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.
Vinflunin L01CA05 Javlor®	Zur Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vinflunin in Patienten mit einem Performance Status ≥ 2 wurden nicht untersucht. (FI Javlor®, Stand: Juni 2014)
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: – fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. (FI Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat, Stand: März 2015)
Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: – Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms (FI Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung, Stand: September 2013)
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt. (FI Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat, Stand: Mai 2015)
Methotrexat L01BA 01 generisch	Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: Harnblasenkarzinomen – in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln (FI Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung, Stand: April 2015)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

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

Systematische Recherche

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

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

Indikation

Nivolumab ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen indiziert, das eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie hat.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

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

Abkürzungen

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

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

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

Cochrane Reviews

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

3. Ergebnisdarstellung

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

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

Critical appraisal

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

5. Hinweise durch FB Med

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

Systematische Reviews

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

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

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

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

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

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

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

5. Fazit der Autoren:

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

5. Anmerkungen der FBMed:

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

Leitlinien

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

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

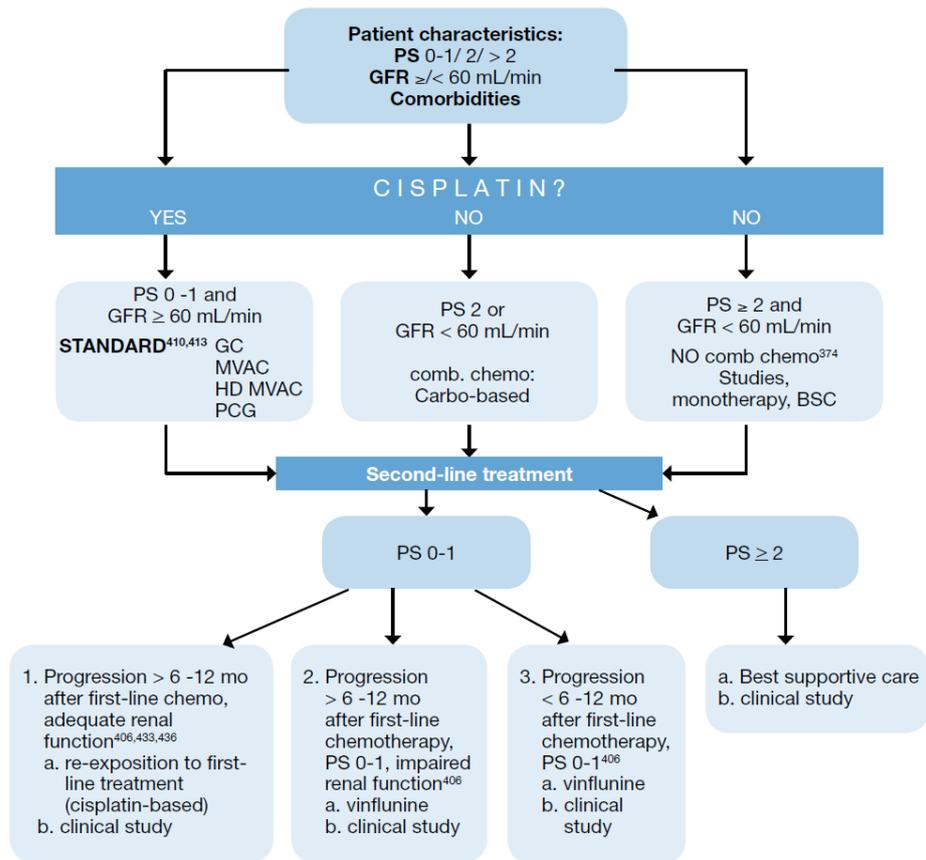
Conclusions	LE
In a first-line setting, PS and the presence or absence of visceral metastases are independent prognostic factors for survival.	1b
In a second-line setting, negative prognostic factors are: liver metastasis, PS \geq 1 and low haemoglobin (< 10 g/dL).	1b
Cisplatin-containing combination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

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

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

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

Figure 7.2: Algorithm for the management of metastatic urothelial cancer



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

NCCN, 2016
[5].
Bladder
Cancer
Version 2.2016

Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks

Fragestellung/Zielsetzung:

k.A.

Methodik

Leitlinien-Update von 2015

LoE: k.A.

GoR: k.A.

GoR

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

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

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

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

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

Suchzeitraum: bis 2016

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

First-line chemotherapy for metastatic disease

- Regimens

- Gemcitabine and cisplatin (category 1)

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

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

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

- DDMVAC with growth factor support (category 1)

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

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

- Alternative regimens

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

Keine Literaturangaben für single-agent chemotherapy als Erstlinientherapie!

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

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

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

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

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

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

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

factors have the greatest benefit from chemotherapy.

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

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

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

Keine Literaturangaben für single-agent chemotherapy als Erstlinientherapie!

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

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

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

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

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

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

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

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

*Carboplatin should not be substituted for cisplatin with radiation.

Perioperative chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant)

Standard regimens

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

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

Second-line systemic therapy for locally advanced or metastatic disease

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Deutsche
Krebsgesellschaft,
Deutsche Krebshilfe,
AWMF**

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

Konsultationsfassung

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

Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

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

Fragestellung/Zielsetzung:

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

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

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

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

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 5: Konsensusstärke

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

Sonstige methodische Hinweise

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

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

EK = Expertenkonsens

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom

9.5.1. Prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Erstlinientherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9.6.2. Substanzen, Substanzkombinationen und Anzahl der Therapiezyklen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom

9.7.1. Prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Zweitlinientherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

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

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

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

ASCO Key Recommendations for MIBC and Metastatic Bladder Cancer

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

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

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

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

bladder cancer?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Managing symptoms of locally advanced or metastatic bladder cancer

Bladder symptoms

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

Loin pain or symptoms of renal failure

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

Intractable haematuria

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

Intractable pelvic pain

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

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

Second-line chemotherapy

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

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

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

Primary Therapy

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

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

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

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

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

Second-line

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

Management of Stage T2a/b

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 23.06.2016

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 23.06.2016

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

Literatur

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

Anlagen

Anlagen 1

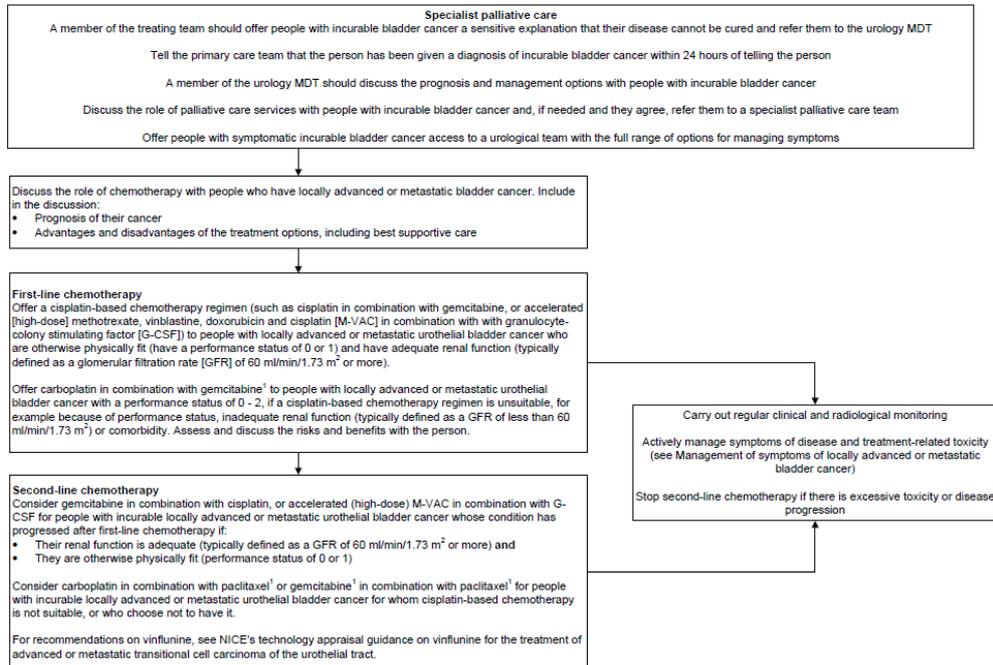
ASCO-Endorsement der EAU-Leitlinie (Milowsky et al., 2016)

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

Anlage 2

NICE-Leitlinie (2015)

Management of locally advanced or metastatic bladder cancer



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