

IQWiG-Berichte – Nr. 574

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

Dossierbewertung

Auftrag: A17-51
Version: 1.0
Stand: 22.12.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.09.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-51

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Klaus Gossens
- Catharina Brockhaus
- Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Christopher Kunigkeit
- Miriam Luhnen
- Cornelia Rüdiger
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Atezolizumab, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT02951767

Keywords: Atezolizumab, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT02951767

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	13
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	14
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	14
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	14
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	14
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	14
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	15
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	15
2.7.2.3.2 Studienpool	17
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	17
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	17
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	17
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	18
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	18

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	18
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	18
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	18
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	19
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	19
3	Kosten der Therapie	20
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	20
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	25
3.2.1	Behandlungsdauer	26
3.2.2	Verbrauch	26
3.2.3	Kosten.....	26
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	26
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	26
3.2.6	Versorgungsanteile	27
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	27
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	28
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	28
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	29
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
5	Literatur	33
	Anhang A – Charakteristika der vom pU im Dossier eingeschlossenen Studien.....	37

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... 45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab	3
Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab	7
Tabelle 5: Übersicht über die in den Studien berichteten Endpunkte – weitere Untersuchungen: Atezolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin.....	10
Tabelle 6: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 7: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	28
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV Zielpopulation.....	29
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	30
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Atezolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin.....	37
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen: Atezolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LLT	Lowest Level Term (Begriffe niedrigster Ebene)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NYHA	New York Heart Association
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie ungeeignet ist.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinientherapie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU wählt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin (im Folgenden Carboplatin + Gemcitabin) aus.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da der pU auch keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich identifizieren konnte, präsentiert er stattdessen einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien.

Für den Vergleich identifiziert der pU 6 Studien, aus denen er jeweils einen Arm für die Nutzenbewertung heranzieht. Der pU verwendet zu Atezolizumab die Kohorte 1 der Studie IMvigor210 und vergleicht diese mit den 1-armigen, prospektiven Studien Bamias 2007, Bellmunt 2001, Carles 2000 und Linardou 2004 sowie 1 Arm aus der RCT De Santis 2012.

Retrospektive klinische Studien schloss der pU bei seiner Suche nach Studien zur Erstlinientherapie mit Carboplatin + Gemcitabin aus.

Alle Studien betrachten Patientinnen und Patienten, für die entsprechend den Einschlusskriterien der Studien eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist. Eine Nichteignung für Cisplatin wurde anhand des Vorliegens mindestens eines der folgenden Kriterien nach Galsky 2011 festgestellt: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≥ 2 oder Karnofsky-Index 60 bis 70 %, reduzierte Nierenfunktion, Hörverlust (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 2) periphere Neuropathie (CTCAE-Grad ≥ 2) oder Herzinsuffizienz (New-York-Heart-Association[NYHA]-Klasse III). Auch Publikationen, in denen die Autoren die Patientinnen und Patienten als nicht geeignet für eine cisplatinbasierte Chemotherapie definiert hatten, konnten eingeschlossen werden.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Datenlage

Keine ausreichend großen Unterschiede zwischen Atezolizumab und Carboplatin + Gemcitabin beim Gesamtüberleben

Aufgrund des vom pU durchgeführten Vergleichs einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien, ist die Ergebnisunsicherheit hoch. Die Effektgrößen, die der pU zum Gesamtüberleben zeigt, ist jedoch nicht ausreichend groß, als dass er nicht allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden könnte. Eine Aussage zum Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben ist daher auf Basis der präsentierten Ergebnisse nicht möglich.

Unvollständige Daten und keine ausreichend großen Unterschiede zwischen Atezolizumab und Carboplatin + Gemcitabin bei den UE-Gesamtraten

Im Dossier des pU liegen lediglich für die Studie IMvigor210 Gesamtraten zu UE, schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. In den Vergleichsstudien wurden diese Endpunkte nicht berichtet. Die Gesamtraten der UE, die zum Abbruch der Therapie führten, werden nur in 2 der 5 Vergleichsstudien berichtet. Der pU leitet basierend auf diesen Daten einen geringen Zusatznutzen von Atezolizumab beim Endpunkt Abbruch wegen UE ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht ausreichend groß, als dass er nicht allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden könnte. Die Daten zu den Gesamtraten der Nebenwirkungen sind somit insgesamt nicht geeignet eine Aussage über einen Zusatznutzen von Atezolizumab zu machen.

Unvollständige Daten zum Vergleich einzelner Endpunkte zu spezifischen UE

Die vom pU vorgelegten Daten zeigen einen geringeren Schaden von Atezolizumab bei einzelnen spezifischen UE-Endpunkten mit einer Effektgröße, die nicht allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden kann. Die Auswahl der UE im vorliegenden Vergleich ist

aber beschränkt auf die UE, die mindestens in einer der Vergleichsstudien, welche ausschließlich Chemotherapien untersuchten, dargestellt sind. Die vom pU identifizierten hämatologischen Toxizitäten sind charakteristische und häufige Klasseneffekte für Chemotherapeutika wie Carboplatin. Demgegenüber wurden UE, welche charakteristisch sind für Immuntherapeutika wie Atezolizumab, in den Vergleichsstudien nicht berichtet. Der pU beschreibt im Dossier zwar die Daten der Studie IMvigor210 zu UE, die im Zusammenhang mit einer Immuntherapie stehen, stellt sie jedoch nicht in einen Kontext, der eine Einschätzung über das Ausmaß der beobachteten UE in der vorliegenden Indikation erlaubt. Des Weiteren basiert die Operationalisierung immunvermittelter UE in der Studie IMvigor210 auf einer Liste präspezifizierter UE und ist daher ungeeignet, alle immunvermittelten UE der Studie IMvigor210 zu erfassen.

Die Daten sowie die Betrachtung des pU zu den spezifischen Nebenwirkungen sind daher unvollständig und erlauben keinen umfassenden Vergleich der Nebenwirkungen von Atezolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin.

Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU wählt Carboplatin + Gemcitabin als Vergleichstherapie, da nach seiner Auffassung unter Anlegung rationaler Entscheidungskriterien und aktueller Leitlinienempfehlungen diese Therapie regelhaft der Maßgabe des Arztes entspreche.

Diese Einschätzung wird nicht für alle Patientinnen und Patienten geteilt. Die deutsche S3-Leitlinie stellt explizit fest, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, aufgrund der Heterogenität dieser Patientengruppe keine Standardtherapie existiert. Die Leitlinie empfiehlt – obwohl nicht für diese Indikation zugelassen – für Patientinnen und Patienten, mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eine Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder darüber können entsprechend der Leitlinie mit einer Monochemotherapie behandelt werden. Insbesondere Patientinnen und Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil (ECOG-PS ≥ 2 und reduzierte Nierenfunktion oder Bajorin-Risikogruppe 2) profitieren nur wenig von einer carboplatinbasierten Kombinationstherapie. Dazu ist anzumerken, dass die vom pU zur Hauptanalyse eingeschlossenen Studien einen jeweils relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 oder Karnofsky-Index ≤ 70 % (19–68 %) zeigen. Des Weiteren verwendeten alle Studien eine reduzierte Nierenfunktion als ein Kriterium für eine Nichteignung für eine cisplatinhaltige Therapie. Es ist daher unklar, inwieweit Cisplatin + Gemcitabin für alle betrachteten Patientinnen und Patienten der Maßgabe des Arztes entspricht. Die Einschränkung der Vergleichstherapie durch den pU ausschließlich auf Cisplatin + Gemcitabin führt deswegen dazu, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes nicht vollständig abgebildet ist.

Zusammenfassung

Zusammengenommen erlaubt die unvollständige Datenlage keinen sachgerechten Vergleich zwischen Atezolizumab und Carboplatin + Gemcitabin. Darüber hinaus können Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme unterschiedlicher Studien aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit allenfalls bei Vorliegen sehr großer Effekte gemacht werden. Solche Effekte liegen für die relevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesamtraten zu UE, SUE, Abbruch wegen UE sowie schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) UE nicht vor.

Die Einschränkung der Vergleichstherapie durch den pU ausschließlich auf Cisplatin + Gemcitabin führt dazu, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes nicht vollständig abgebildet ist

Insgesamt liegen somit für die Bewertung von Atezolizumab bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie ungeeignet ist, keine verwertbaren Daten vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinientherapie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie ungeeignet ist.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinientherapie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU wählt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin (im Folgenden Carboplatin + Gemcitabin) aus. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.1).

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Atezolizumab (Stand zum 27.07.2017)
- bibliografische Recherchen zu Atezolizumab (letzte Suche am 05.07.2017)
- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 13.07.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.07.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.07.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie ungeeignet ist.

Der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Studienpool des pU

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende RCT zum Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da der pU auch keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich identifizieren konnte, präsentiert er stattdessen einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien.

In seiner Hauptanalyse vergleicht der pU die Kohorte 1 der Studie IMvigor210 [3] mit den 1-armigen, prospektiven Studien Bamias 2007 [4], Bellmunt 2001 [5], Carles 2000 [6] und Linardou 2004 [7] sowie 1 Arm aus der RCT De Santis 2012 [8]. Retrospektive klinische Studien schloss der pU bei seiner Suche nach Studien zur Erstlinientherapie mit Carboplatin + Gemcitabin aus.

In der Hauptanalyse betrachtet der pU Studien im Anwendungsgebiet von Atezolizumab mit Patientinnen und Patienten, für die entsprechend den Einschlusskriterien der Studien eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist. Eine Nichteignung für Cisplatin wurde anhand

des Vorliegens mindestens eines der folgenden Kriterien nach Galsky 2011 [9] festgestellt: ECOG-PS ≥ 2 oder Karnofsky-Index 60 bis 70 %, reduzierte Nierenfunktion, Hörverlust (CTCAE-Grad ≥ 2), periphere Neuropathie (CTCAE-Grad ≥ 2) oder Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III). Auch Publikationen, in denen die Autoren die Patientinnen und Patienten als nicht geeignet für eine cisplatinbasierte Chemotherapie definiert hatten, konnten eingeschlossen werden.

Die Studiencharakteristika und verwendeten Interventionen sind im Anhang A in Tabelle 10 und Tabelle 11 zusammengefasst.

Der pU präsentiert zusätzlich zur Hauptanalyse eine Sensitivitätsanalyse, in der er Patientinnen und Patienten betrachtet, die eine Erstlinientherapie für lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom mit Carboplatin + Gemcitabin erhalten haben, für die jedoch anhand der Einschlusskriterien unklar ist, inwiefern eine cisplatinhaltige Therapie für sie geeignet ist. In die Sensitivitätsanalyse gehen 6 weitere 1-armige Studien und 1 Arm einer RCT ein. Da diese Studien möglicherweise auch Patientinnen und Patienten einschlossen, für die eine Therapie mit Cisplatin geeignet war, werden diese Studien als nicht relevant angesehen und im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Auf Basis seiner Hauptanalyse leitet der pU für Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Dieses Ergebnis stützt er vorwiegend auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und die einzelner Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UE).

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

Datenlage

Keine ausreichend großen Unterschiede zwischen Atezolizumab und Carboplatin + Gemcitabin beim Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde nur in 4 der 5 Vergleichsstudien zur Hauptanalyse berichtet. Der pU führt 4 Einzelvergleiche gegenüber der Studie IMvigor210 durch und leitet für jeweils 2 Vergleiche einen erheblichen Zusatznutzen ab, während er für die beiden anderen Vergleiche keinen Zusatznutzen feststellt. Eine gemeinsame Betrachtung sowie zusammenfassende Abwägung der Effekte zum Gesamtüberleben stellt der pU nicht an.

Aufgrund des vom pU durchgeführten Vergleichs einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien, ist die Ergebnisunsicherheit hoch. Die Effektgrößen (Hazard Ratio [HR] mit Konfidenzintervall [KI]), die der pU zum Gesamtüberleben zeigt, sind nicht ausreichend groß (gegenüber [HR [KI]; p-Wert] Bamias 2007: 0,62 [0,36; 1,04]; 0,072, Carles 2000: 0,63 [0,31; 1,27], 0,196, Linardou: 2004: 0,45 [0,30; 0,67]; $< 0,001$ und De Santis 2012: 0,58 [0,43; 0,80]; $< 0,001$), als dass ausgeschlossen werden könnte, dass sie allein durch Störgrößeneinflüsse begründet sind.

Eine Aussage zum Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben ist daher auf Basis der präsentierten Ergebnisse nicht möglich.

Unvollständige Daten und keine ausreichend großen Unterschiede zwischen Atezolizumab und Carboplatin + Gemcitabin bei den UE-Gesamtraten

In den Publikationen zu den vom pU eingeschlossenen Studien werden relevante Endpunkte teilweise nicht berichtet. Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in den Publikationen der vom pU eingeschlossenen Studien Daten vorlagen.

Tabelle 5: Übersicht über die in den Studien berichteten Endpunkte – weitere Untersuchungen: Atezolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)	Abbruch wegen UE	Immuntherapie-spezifische UE	Chemotherapie-spezifische UE
Studie mit Atezolizumab								
IMvigor210	•			•	• ^a	•	• ^b	•
Studien mit Carboplatin + Gemcitabin^c								
Bamias 2007	•	(• ^d)	(• ^d)			•		•
Bellmunt 2001								•
Carles 2000	•							•
Linardou 2004	•							•
De Santis 2012	•	(• ^d)	(• ^d)			•		•
a: für die Studie IMvigor210 werden in Modul 4 des Dossiers auch schwere UE mit CTCAE ≥ 3 berichtet b: Darstellung immunvermittelter UE in Modul 4 des Dossiers ist unvollständig c: es werden nur die Studien der Hauptanalyse betrachtet d: Erhoben mittels EORTC QLQ-C30. Ergebnisse werden in der Publikation nur unvollständig berichtet. •: Daten vorhanden; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus								

Im Dossier des pU liegen lediglich für die Studie IMvigor210 Gesamtraten zu UE, schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. In den Vergleichsstudien wurden diese Endpunkte nicht berichtet (siehe Tabelle 5). Die Gesamtraten der UE, die zum Abbruch der Therapie führten, werden nur in 2 der 5 Vergleichsstudien berichtet. Im Vergleich zu diesen Studien liegt bei diesem Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Atezolizumab vor. Der pU leitet basierend auf diesen Daten einen geringen Zusatznutzen von Atezolizumab beim Endpunkt Abbruch wegen UE ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht ausreichend groß, als dass er nicht allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden könnte. Die Daten zu den Gesamtraten

der Nebenwirkungen sind somit insgesamt nicht geeignet, eine Aussage über einen Zusatznutzen von Atezolizumab zu machen.

Unvollständige Daten zum Vergleich einzelner Endpunkte zu spezifischen UE

Der pU legt zusätzlich verschiedene einzelne Endpunkte zu spezifischen schweren UE mit CTCAE-Grad 3 und 4 (für Alopecie nur Grad 1 oder 2) auf Ebene der Systemorganklasse (SOC), bevorzugter Begriffe (PT) und Begriffe niedrigster Ebene (LLT) des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) vor, die sowohl in der Studie IMvigor210, als auch in mindestens einer der Vergleichsstudien erhoben wurden. In seinem Vergleich stuft der pU die großen Effektunterschiede zugunsten von Atezolizumab bei den spezifischen UE Granulozytopenie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie (alle CTCAE-Grad 3 und 4) als dramatisch ein und leitet daraus jeweils einen erheblichen Zusatznutzen für Atezolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin ab.

Diese Einschätzung des geringeren Schadens von Atezolizumab ist nicht sachgerecht. Zwar zeigt sich bei den genannten Endpunkten ein Effekt zugunsten von Atezolizumab, der nicht allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden kann. Die Auswahl der UE im vorliegenden Vergleich ist aber beschränkt auf die UE, die mindestens in einer der Vergleichsstudien, welche ausschließlich Chemotherapien untersuchten, dargestellt sind. Die vom pU identifizierten hämatologischen Toxizitäten sind charakteristische und häufige Klasseneffekte für Chemotherapeutika wie Carboplatin [10]. Demgegenüber wurden immunvermittelte UE, welche charakteristisch sind für Immuntherapeutika wie Atezolizumab, in den Vergleichsstudien nicht berichtet (siehe Tabelle 5). Der pU beschreibt im Dossier zwar die Daten der Studie IMvigor210 zu UE, die im Zusammenhang mit einer Immuntherapie stehen, stellt sie jedoch nicht in einen Kontext, der eine Einschätzung über das Ausmaß der beobachteten UE in der vorliegenden Indikation erlaubt. Des Weiteren basiert die Operationalisierung immunvermittelter UE in der Studie IMvigor210 auf einer Liste präspezifizierter UE und ist daher ungeeignet, alle immunvermittelten UE der Studie IMvigor210 zu erfassen.

Die Daten sowie die Betrachtung des pU zu den spezifischen Nebenwirkungen sind somit unvollständig und erlauben keinen umfassenden Vergleich der spezifischen Nebenwirkungen von Atezolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin.

Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht erhoben

Sowohl in der Studie IMvigor210, als auch der Mehrheit der Vergleichsstudien wurden keine Endpunkte zur Morbidität oder gesundheitsbezogener Lebensqualität erhoben, wodurch keine vergleichbaren Daten zu diesen Endpunktkategorien vorliegen (siehe Tabelle 5).

Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU wählt Carboplatin + Gemcitabin als einzig relevante Vergleichstherapie, da nach seiner Auffassung unter Anlegung rationaler Entscheidungskriterien und aktueller Leitlinienempfehlungen diese Therapie regelhaft der Maßgabe des Arztes entspreche.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die deutsche S3-Leitlinie stellt explizit fest, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, aufgrund der Heterogenität dieser Patientenpopulation keine Standardtherapie existiere [11]. Die Leitlinie empfiehlt – obwohl nicht für diese Indikation zugelassen – für Patientinnen und Patienten, mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eine Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder darüber können entsprechend der Leitlinie mit einer Monochemotherapie behandelt werden [11]. Insbesondere Patientinnen und Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil (ECOG-PS ≥ 2 und reduzierte Nierenfunktion oder Bajorin-Risikogruppe 2) profitieren nur wenig von einer carboplatinbasierten Kombinationstherapie [8,11,12]. Dazu ist anzumerken, dass die vom pU zur Hauptanalyse eingeschlossenen Studien einen jeweils relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 oder Karnofsky-Index ≤ 70 % (19–68 %) zeigen. Des Weiteren verwendeten alle Studien eine reduzierte Nierenfunktion als ein Kriterium für eine Nichteignung für eine cisplatinhaltige Therapie. Es ist daher unklar, inwieweit Carboplatin + Gemcitabin für alle betrachteten Patientinnen und Patienten der Maßgabe des Arztes entspricht. Die Einschränkung der Vergleichstherapie durch den pU ausschließlich auf Carboplatin + Gemcitabin führt deswegen dazu, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes nicht vollständig abgebildet ist.

Zusammenfassung

Zusammengenommen erlaubt die unvollständige Datenlage keinen sachgerechten Vergleich zwischen Atezolizumab und Carboplatin + Gemcitabin. Darüber hinaus können Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme unterschiedlicher Studien aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit allenfalls bei Vorliegen sehr großer Effekte gemacht werden. Solche Effekte liegen für die relevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesamtraten zu UE, SUE, Abbruch wegen UE sowie schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) UE nicht vor. Aufgrund der unvollständigen Angaben zu spezifischen UE ist eine umfassende Bewertung dieser UE nicht möglich.

Die Einschränkung der Vergleichstherapie durch den pU ausschließlich auf Cisplatin + Gemcitabin führt dazu, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes nicht vollständig abgebildet ist.

Insgesamt liegen somit für die Bewertung von Atezolizumab bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie ungeeignet ist, keine geeigneten Daten vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Atezolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie ungeeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinientherapie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Atezolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt als einzig relevante Vergleichstherapie Carboplatin + Gemcitabin, da nach seiner Auffassung unter Anlegung rationaler Entscheidungskriterien und aktueller Leitlinienempfehlungen diese Therapie regelhaft der Maßgabe des Arztes entspreche.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Obwohl nicht für die vorliegende Indikation zugelassen, empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie für die vorliegende Indikation Carboplatin + Gemcitabin für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 [11]. Basierend auf den vorliegenden Daten bleibt jedoch unklar inwieweit die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie für alle im Vergleich des pU betrachteten Patientinnen und Patienten geeignet ist (siehe Abschnitt 2.3). Carboplatin + Gemcitabin stellt nur eine mögliche vom Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten abhängige Therapieoption innerhalb der Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Die Einschränkung der Vergleichstherapie durch den pU ausschließlich auf Carboplatin + Gemcitabin führt deswegen dazu, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes nicht vollständig abgebildet ist.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist, ob für die Behandlung mit Atezolizumab als Erstlinien-Monotherapie in der zugelassenen Dosierung im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin + Gemcitabin besteht.

Die Fragestellung des pU ist weitgehend sachgerecht, jedoch betrachtet der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie lediglich eine Option (Carboplatin + Gemcitabin). Weitere Vergleichstherapien werden explizit ausgeschlossen (siehe Abschnitte 2.7.1 und 2.3).

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

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

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

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

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

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

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

Der pU hat die Suche mit einem Suchblock zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom stark eingeschränkt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise werden Publikationen [13-15] aus systematischen Übersichten zur selben Indikation nicht gefunden, obwohl die Publikationen in diesen Datenbanken indexiert sind.

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

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

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurde keine geeignete direkt vergleichende Studie zu Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

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

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

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

Der pU hat die Suche mit einem Suchblock zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom stark eingeschränkt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise werden Publikationen [13-15] aus systematische Übersichten zur selben Indikation nicht gefunden, obwohl die Publikationen in diesen Datenbanken indexiert sind.

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu Atezolizumab für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Die Informationsbeschaffung des pU zur Kombinationschemotherapie mit Carboplatin + Gemcitabin für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Recherche in bibliografischen Datenbanken nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU keine geeigneten Daten für einen Vergleich von Atezolizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der pU schließt 6 Studien zu seiner Hauptanalyse ein und nimmt einen Vergleich einzelner Arme aus diesen Studien vor. Auf der Seite von Atezolizumab schließt der pU die Studie IMvigor210 ein [3]. Aufseiten von Carboplatin + Gemcitabin schließt er die Studien Bamias 2007 [4], Bellmunt 2001 [5], Carles 2000 [6], Linardou 2004 [7] sowie De Santis 2012 [8] ein.

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

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Ausführungen des pU zur Aussagekraft der Nachweise bezieht sich auf die von ihm eingeschlossenen Studien: IMvigor210 auf der Atezolizumab-Seite und Bamias 2007 [4], Bellmunt 2001 [5], Carles 2000 [6], Linardou 2004 [7] sowie De Santis 2012 [8] aufseiten von Carboplatin + Gemcitabin. Da die vorgelegten Daten jedoch für die Bewertung eines Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3), werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht kommentiert.

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

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

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

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

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

Der pU begründet den Einschluss weiterer Untersuchungen damit, dass aufgrund des 1-armigen Designs der Studie IMvigor210 weder ein direkter Vergleich noch ein indirekter Vergleich möglich sei und deshalb nur ein Vergleich einzelner Arme unterschiedlicher Studien möglich sei. Der pU verweist weiterhin darauf, dass die Überlegenheit von Atezolizumab in einem Größenbereich läge, der nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar sei.

Die Begründung für die Verwendung eines Vergleichs basierend auf einzelnen Armen unterschiedlicher Studien ist nachvollziehbar. Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis solcher Vergleiche sind jedoch nur bei Vorliegen vollständiger Daten möglich. Dies ist im vorliegenden Fall jedoch nicht gegeben (siehe Abschnitt 2.3). Darüber hinaus können Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme unterschiedlicher Studien aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit allenfalls bei Vorliegen sehr großer Effekte gemacht werden. Solche Effekte liegen für relevante Endpunkte zum Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesamtraten zu den UE-Endpunkten nicht vor.

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

- bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie
oder
- bei Erwachsenen, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden [16] (Erstlinientherapie).

Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung ist lediglich die zweite Patientengruppe.

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

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den großen Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie nicht geeignet sind. Er gibt an, dass für die Patientengruppe derzeit keine zugelassene Standardtherapie existiert. Laut pU bestehen die Behandlungsziele insbesondere in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, einer Verbesserung der Verträglichkeit der Therapie und einer Erhaltung oder Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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

eine Progression erlitten haben, direkt in die Zweitlinientherapie fallen und somit nicht mehr für das vorliegende Anwendungsgebiet zu berücksichtigen sind.

Schritt 1) Anzahl der durch Karzinome der Harnorgane bedingten Sterbefälle

Der pU prognostiziert im 1. Schritt die Anzahl der Sterbefälle für das Jahr 2018 in Deutschland, die durch Karzinome der Harnorgane bedingt sind. Dafür berechnet er basierend auf den Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Jahre 2012 bis 2014 [17,18] jeweils das arithmetische Mittel der alters- und geschlechtsspezifischen rohen Mortalitätsraten bedingt durch Tumore des Nierenbeckens (C65 gemäß International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 [ICD-10]), des Harnleiters (ICD-10 C66), der Harnblase (ICD-10 C67) und der Harnröhre (ICD-10 C68.0). Unter der Annahme, dass die Raten in den folgenden Jahren konstant bleiben, überträgt er diese auf die jeweiligen alters- und geschlechtsspezifischen Bevölkerungszahlen gemäß der 13. Bevölkerungsvorberechnung (Variante G1-L1-W1) des Statistischen Bundesamtes [19] und ermittelt so eine Gesamtzahl von 6821 durch Karzinome der Harnorgane bedingte Sterbefälle im Jahr 2018.

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

Im 2. Schritt leitet der pU von den zuvor ermittelten Sterbefällen die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen der Harnorgane ab. Basierend auf Daten des Tumorregisters München für die Diagnosejahrgänge 1988 bis 2014 [20-22] geht der pU davon aus, dass das relative mediane Überleben bei Karzinomen der Harnorgane im UICC-Stadium IV rund 1 Jahr beträgt. Daher trifft er die Annahme, dass sich alle Verstorbenen im Vorjahr in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befunden haben. Somit geht der pU von 6821 Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom der Harnorgane im Jahr 2017 aus.

Schritt 3) Berücksichtigung von Langzeitüberlebenden

Laut pU könnte das Heranziehen der Sterbefälle aus dem Jahr 2018 zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen, da dabei Langzeitüberlebende unberücksichtigt bleiben. Daher korrigiert er die in Schritt 2) ermittelte Patientenzahl nach oben. Dazu verweist der pU auf die relative 10-Jahres-Überlebensrate bezogen auf Stadium IV des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) von 11,5 % laut einer der zuvor erwähnten Auswertungen des Tumorregisters München [22]. Er bildet einen Korrekturfaktor von 1,1 ($100 / [100 - 11,5]$) für die Harnblasenkarzinome. Da für die weiteren betrachteten Tumorlokalisationen die entsprechenden Angaben nicht verfügbar sind und diese laut pU bezogen auf die in Schritt 1) ermittelten Sterbefälle der Karzinome der Harnorgane zusammen nur 4,4 % ausmachen, vernachlässigt er diese bei der Korrektur. Insgesamt berechnet der pU unter Anwendung eines Korrekturfaktors von 1,0956 ($95,6 \% * 1,1 + 4,4 \%$) eine Anzahl von 7473 Patientinnen und Patienten in diesem Schritt.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium IV

Der pU geht davon aus, dass auch Patientinnen und Patienten in einem früheren Stadium als im UICC-Stadium IV versterben. Um diese von den weiteren Berechnungen auszuschließen, korrigiert er die Patientenpopulation nach unten. Für die Anteilsbestimmung zieht der pU eine Auswertung der Universität Basel heran, die 367 Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom zwischen den Jahren 1967 bis 1995 postmortal auf das Vorliegen von Metastasen untersuchte [23]. Auf Basis der Angaben in der Publikation von Wallmeroth et al. 1999 zur Häufigkeit von Metastasen bei den einzelnen Tumorstadien berechnet der pU, dass sich 78,47 % der verstorbenen Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium IV befunden haben. Dementsprechend reduziert er die Zielpopulation auf 5866 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten in Erstlinientherapie

Zudem könnten laut pU bei den Sterbefällen auch Patientinnen und Patienten enthalten sein, die im Anschluss an eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende eine Progression erlitten haben. Diese befinden sich nach Ansicht des pU in der Zweitlinientherapie und sind somit von der Zielpopulation abzuziehen.

Um diese Patientengruppe zu bestimmen, ermittelt der pU zunächst eine Anzahl von 14 670 Neuerkrankten mit Karzinomen der Harnorgane, die sich bei Diagnosestellung nicht im UICC-Stadium IV befinden. Hierfür legt er einerseits das jeweilige arithmetische Mittel der Neuerkrankungsfälle der Jahre 2011 bis 2013 laut RKI [17,24] und andererseits die Stadienverteilung bei Diagnosestellung gemäß Tumorregister München [20-22] zugrunde. Da für das Harnröhrenkarzinom laut pU keine Angaben zur Stadienverteilung der Neuerkrankten vorliegen, verwendet er hierfür den Mittelwert der Lokalisationen Nierenbecken, Harnleiter und Harnblase.

Auf Grundlage einer Auswertung eines amerikanischen Krebsregisters zu Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom [25] geht der pU davon aus, dass ein Anteil von 39,8 % (Angabe für 2010) eine perioperative Chemotherapie erhält. Für diese geht er weiterhin davon aus, dass 13,26 % nach 12 Monaten nicht tumorfrei sind und somit direkt in die Zweitlinie fallen. Den Anteil von 13,26 % bestimmt der pU in mehreren Stufen: Zunächst nimmt er an, dass 17 % derjenigen ohne eine perioperative Chemotherapie 12 Monate nach einer radikalen Zystektomie nicht tumorfrei sind. Zur Begründung verweist der pU auf eine deutsche retrospektive Beobachtungsstudie, in der der Krankheitsverlauf nach radikaler Zystektomie an 1100 Patientinnen und Patienten, die weder eine neoadjuvante noch adjuvante Therapie erhalten hatten, untersucht wurde [26]. Mit Verweis auf die Angabe in der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom, dass die relative Risikoreduktion für den Tod durch ein Harnblasenkarzinom durch eine neoadjuvante Chemotherapie 22 % beträgt [11], ermittelt der pU anschließend den Anteil von 13,26 % ($17\% - [17\% * 22\%]$) für die Patientinnen und

Patienten, die 12 Monate nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie nicht tumorfrei sind.

Bezogen auf die 14 670 Neuerkrankten ergeben sich laut pU demnach jährlich 774 Patientinnen und Patienten, die nach einer neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende behandlungsbedürftig sind und somit in die Zweitlinientherapie fallen.

Indem er diese von der in Schritt 4) berechneten Patientenpopulation (5866) abzieht, ermittelt der pU eine Anzahl von 5092 Patientinnen und Patienten, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

Schritt 6) Patientinnen und Patienten, die nicht für Cisplatin geeignet sind

Abschließend grenzt der pU die Zielpopulation entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet auf Patientinnen und Patienten ein, die für eine Behandlung mit Cisplatin ungeeignet sind. Hierfür berücksichtigt er als alleiniges Kriterium eine eingeschränkte Nierenfunktion, welche er durch eine Kreatininclearance ≤ 60 ml/min/1,73 m² gemessen mit der Cockcroft-Gault-Formel operationalisiert. Zur Anteilsbestimmung zieht der pU 3 US-amerikanische Studien heran, in denen für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom jeweils retrospektiv der Anteil bestimmt wurde, der nicht für Cisplatin geeignet ist [27-29]. Der pU berechnet jeweils für die Patientengruppe unter 70 Jahren und ab 70 Jahren den Anteil, der nicht für Cisplatin geeignet ist. Ferner leitet er die Altersverteilung in der Zielpopulation von den altersgruppenspezifischen Sterbefällen der Karzinome der Harnorgane ab und gewichtet damit die aus den 3 Studien ermittelten altersgruppenspezifischen Patiententeile. Somit bestimmt der pU Anteile von 37 % [28], 56 % [27] beziehungsweise 63 % [29] für die Patientinnen und Patienten, die nicht für Cisplatin geeignet sind.

Den Anteil von 56 % sieht der pU als plausibelsten Wert an. Um der Unsicherheit in diesem Schritt Rechnung zu tragen, setzt er zudem die beiden anderen Werte als Untergrenze beziehungsweise Obergrenze einer Spanne an.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,2 % ermittelt der pU eine Anzahl von 2458 (1623 bis 2764) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zu Schritt 1) und Schritt 3)

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten, die für eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab geeignet sind. Das Vorgehen des pU, die Größe der

Zielpopulation über die Sterbefälle aufgrund von Karzinomen der Harnorgane zu ermitteln, führt tendenziell zur Überschätzung. Zwar berücksichtigt der pU in Schritt 5) seiner Herleitung, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Erkrankungsstadium diagnostiziert wurden, innerhalb von 12 Monaten nach einer perioperativen Chemotherapie eine Progression erleidet und somit in die Zweitlinientherapie fällt. Jedoch bleibt vom pU unberücksichtigt, dass sich unter den Verstorbenen auch Patientinnen und Patienten befinden können, die primär in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert wurden und für dieses Stadium bereits eine Therapie erhalten haben. Insbesondere für die in Schritt 3) berücksichtigten Langzeitüberlebenden (10-Jahres-Überleben) erscheint die Annahme nicht plausibel, dass diese Patientinnen und Patienten für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

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

Zu Schritt 4)

Der pU nimmt an, dass sich Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom [16] im Stadium IV nach UICC-Klassifikation befinden. Hieraus ergibt sich eine Unterschätzung, da auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom zur Zielpopulation gehören. Dies umfasst z. B. Patientinnen und Patienten im Stadium III und gegebenenfalls sogar im Stadium II nach UICC.

Zudem ist die Übertragbarkeit des herangezogenen Anteils auf die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland sowie die zu bestimmende Zielpopulation fraglich. Einerseits weist die herangezogene Quelle [23] eine mangelnde Aktualität auf. Andererseits umfasst die Auswertung lediglich Personen, die an einem Harnblasenkarzinom verstorben sind.

Zu Schritt 5)

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

Zu Schritt 6)

Der vom pU angesetzte Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine cisplatinhaltige Therapie geeignet sind, ist ebenfalls mit starker Unsicherheit behaftet: Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der 3 US-amerikanischen Studien [27-29] auf den deutschen

Versorgungskontext ist fraglich. Es wurden zudem auch für diesen Anteil lediglich Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinomen eingeschlossen.

Des Weiteren wurde die Nierenfunktion als einziges Kriterium für die Eignung einer cisplatinhaltigen Therapie betrachtet. Es können aber grundsätzlich auch andere Ursachen dazu führen, dass Patientinnen und Patienten nicht für eine cisplatinhaltige Therapie geeignet sind (beispielsweise vorbestehende Neuropathien, Hörschädigungen oder Herzinsuffizienzen). Überdies führt der gewählte Schwellenwert von 60 ml/min/1,73 m², wie vom pU diskutiert, möglicherweise zu einer Überschätzung der Personen, die nicht für Cisplatin geeignet sind. Beispielsweise wird in der S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom erst ab einer Kreatininclearance von ≤ 40 ml/min/1,73 m² von einer cisplatinhaltigen Chemotherapie abgeraten [11].

Fazit

Insgesamt ist bei der vom pU berechneten Zielpopulation tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. Der pU schränkt die Zielpopulation nicht auf Urothelkarzinome ein. Zudem leitet er die Zielpopulation über die Sterbefälle der Karzinome der Harnorgane ab. Unter den Verstorbenen und insbesondere unter den berücksichtigten Langzeitüberlebenden können sich jedoch auch Patientinnen und Patienten befinden, die bereits eine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben und somit nicht mehr für eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab infrage kommen.

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

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

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Der G-BA hat für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet sind (Erstlinientherapie), folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Der pU wählt hier die Kombinationstherapie Carboplatin + Gemcitabin mit Verweis auf Angaben in Leitlinien. Diese Kombinationstherapie ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen, weshalb Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen [30,31] fehlen. So bleibt unter anderem unklar, ob sich die in der Fachinformation von Gemcitabin angegebene Dosierung für andere Tumorentitäten auf die Indikation Urothelkarzinom übertragen lässt, welcher Zielwert der Area under the Curve und welche glomeruläre Filtrationsrate der Dosisberechnung von Carboplatin zugrunde gelegt werden und welche Zykluslänge angenommen werden sollte (der pU nimmt hier einen 28-tägigen Zyklus an). Insgesamt können die Angaben des pU hierdurch nicht bewertet werden.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Monotherapie mit Atezolizumab entsprechen der Fachinformation [16].

Atezolizumab wird gemäß Fachinformation alle 3 Wochen mit einer Dosierung von 1200 mg verabreicht [16]. Der pU geht von einer Behandlungsdauer von 17 Tagen pro Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [16].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2017 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten von Atezolizumab beziffert der pU mit 103 025,78 € Davon entfallen 101 818,78 € auf die Arzneimittelkosten und 1207,00 € auf die Kosten für die

Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Angaben sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

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

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation stellen tendenziell eine Überschätzung dar. Einerseits schränkt der pU die Zielpopulation nicht auf Urothelkarzinome ein. Andererseits leitet der pU die Zielpopulation über die Sterbefälle aufgrund von Karzinomen der Harnorgane ab. Unter den Verstorbenen und insbesondere unter den berücksichtigten Langzeitüberlebenden können sich jedoch auch Patientinnen und Patienten befinden, die bereits eine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben und somit nicht mehr für eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab infrage kommen.

Der pU stellt im Rahmen der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie „Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ die Kosten der Kombinationstherapie Carboplatin + Gemcitabin dar. Diese Kombinationstherapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen und es fehlen daher Angaben zur üblichen Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen [30,31]. Die Angaben des pU können deshalb nicht bewertet werden.

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet erwachsener Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Behandlung mit Cisplatin als Erstlinientherapie nicht infrage kommt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinientherapie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Atezolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinientherapie)	2458 (1623–2764)	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation stellen tendenziell eine Überschätzung dar. Der pU schränkt die Zielpopulation nicht auf Urothelkarzinome ein. Zudem leitet er die Zielpopulation über die Sterbefälle aufgrund von Karzinomen der Harnorgane ab. Unter den Verstorbenen und insbesondere unter den berücksichtigten Langzeitüberlebenden können sich jedoch auch Patientinnen und Patienten befinden, die bereits eine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben und somit nicht mehr für eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab infrage kommen.
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Atezolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinientherapie)	103 025,78 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowie den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes: Carboplatin + Gemcitabin		19 566,43 ^c	Diese Kombinationstherapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen: Es fehlen daher Angaben zur üblichen Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen. Hierdurch können die Angaben des pU nicht bewertet werden.
<p>a: Angaben des pU b: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe c: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen und den Kosten gemäß Hilfstaxe GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389(10064): 67-76.
4. Bamias A, Lainakis G, Kastritis E, Antoniou N, Alivizatos G, Koureas A et al. Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology* 2007; 73(5-6): 290-297.
5. Bellmunt J, De Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(17): 2212-2215.
6. Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000; 59(1): 24-27.
7. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology* 2004; 64(3): 479-484.
8. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30(2): 191-199.
9. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2432-2438.
10. Fresenius Kabi. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 09.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: Langversion 1.1; AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL (Stand: November 2016) [online]. [Zugriff: 05.08.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>.
12. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3173-3181.
13. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(16): 2171-2177.
14. Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, Masumori N, Fujimoto H, Hirao Y et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG0209. *Ann Oncol* 2014; 25(6): 1192-1198.
15. Osman MA, Gabr AM, Elkady MS. Neoadjuvant chemotherapy versus cystectomy in management of stages II, and III urinary bladder cancer. *Arch Ital Urol Androl* 2014; 86(4): 278-283.
16. Roche. Tecentriq (Atezolizumab): Fachinformation. 09.2017.
17. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Mortalität des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnblase (C67): nach Altersgruppen und Geschlecht; Datenstand: 3.11.2016 [online]. [Zugriff: 13.01.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
18. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage; Mortalität des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnblase (C67); nach Altersgruppen und Geschlecht; Datenstand: 03.11.2016 [online]. [Zugriff: 13.01.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
19. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; aktualisierte Rechnung auf Basis 2013 [online]. 24.02.2017 [Zugriff: 01.11.2017]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
20. Tumorregister München. Spezielle Auswertung; ICD-10 C66: Uretertumor; Survival; 2016 [online]. [Zugriff: 18.08.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC66_G-ICD-10-C66-Uretertumor-Survival.pdf.

21. Tumorregister München. Spezielle Auswertung Survival ICD-10 C65 Nierenbeckentumor [online]. 2016 [Zugriff: 24.02.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
22. Tumorregister München. Spezielle Auswertung Survival ICD-10 C66 Uretertumor [online]. 2016 [Zugriff: 24.02.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
23. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): an autopsy study on 367 patients. *Urol Int* 1999; 62(2): 69-75.
24. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Prävalenz des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und der Harnröhre (C68.0): Inzidenz und Mortalität der Harnröhre (C68.0); Auskunft auf Anfrage; nach Altersgruppen und Geschlecht; Datenstand: 3.11.2016 [online]. [Zugriff: 13.01.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html.
25. Reardon ZD, Patel SG, Zaid HB, Stimson CJ, Resnick MJ, Keegan KA et al. Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally advanced muscle-invasive bladder cancer: a sign of changing tides. *Eur Urol* 2015; 67(1): 165-170.
26. Hautmann RE, De Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012; 61(5): 1039-1047.
27. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006; 107(3): 506-513.
28. Pal SK, Ruel N, Villegas S, Chang M, DeWalt K, Wilson TG et al. CKD-EPI and cockcroft-gault equations identify similar candidates for neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *PLoS One* 2014; 9(4): e94471.
29. Tsao CK, Moshier E, Seng SM, Godbold J, Grossman S, Winston J et al. Impact of the CKD-EPI equation for estimating renal function on eligibility for cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2012; 10(1): 15-20.
30. Accord Healthcare. Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 04.2015 [Zugriff: 05.08.2017]. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_Gemcitabin_Accord_MR_14.4.2015.pdf.

31. Accord Healthcare. Carboplatin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 05.08.2017]. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_CarboplatinAccord_MR_13.4.2015.pdf.

Anhang A – Charakteristika der vom pU im Dossier eingeschlossenen Studien

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Atezolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Atezolizumab						
IMvigor210	offen, 1-armig	Kohorte 1 ^b : Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, ohne vorherige Chemotherapie, ECOG-PS von 0–2, für die eine cisplatinbasierte Chemotherapie ungeeignet war (GFR 30–60 ml/min und / oder ECOG-PS = 2 und / oder Hörverlust von 26 dB bei 2 benachbarten Frequenzen und / oder periphere Neuropathie Grad ≥ 2)	Kohorte 1 ^b : Atezolizumab (N = 123)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis Progression, Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder Therapiewechsel Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	69 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 13.05.2014–laufend ▪ Datenschnitt 4 Monate medianes Follow-up: 05.05.2015 ▪ Datenschnitt 9 Monate medianes Follow-up: 14.09.2015 ▪ Datenschnitt 14 Monate medianes Follow-up: 14.03.2016 ▪ Datenschnitt 17 Monate medianes Follow-up: 04.07.2016	primär: objektive Ansprechrates sekundär: Dauer des Ansprechens, PFS, Gesamtüberleben

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Atezolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Gemcitabin + Carboplatin						
Bamias 2007	offen, 1-armig	Erwachsene mit Urothelkarzinom (inoperabel, wiederkehrend oder metastasiert), ohne vorangegangene Chemotherapien, ECOG-PS: 0–3, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet war (ECOG-PS \geq 2 und / oder Kreatinin-Clearance $<$ 50 ml/min und / oder Hörverlust und / oder periphere Neuropathie Grad \geq 2 oder Beeinträchtigung der Herzfunktion)	Gemcitabin + Carboplatin (N = 34)	Screening: k. A. Behandlung: mindestens 8 Zyklen à 2 Wochen, bis Progression oder inakzeptabler Toxizität Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Lost to follow-up	Monozentrisch in Griechenland Rekrutierung: 11/2003–05/2006	primär: objektive Ansprechrates sekundär: Gesamtüberleben, PFS, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Toxizität

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Atezolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Bellmunt 2001	1-armig, offen	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem (Fernmetastasen oder im Beckenbereich) Urothelkarzinom, mit Chemotherapie-Vorbehandlung (für metastasiertes Stadium oder [neo]adjuvant), für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet war (WHO-PS 2 und / oder Kreatinin-Clearance < 1 ml/s)	Gemcitabin + Carboplatin (N = 16)	Screening: 3 Wochen Behandlung: k. A. (Gesamtstudiendauer: 69 Zyklen à 3 Wochen) Beobachtung: k. A.	Ort: k. A. Rekrutierung: 06/1997–07/1998	Toxizität, Tumoransprechen
Carles 2000	1-armig, offen	Erwachsene (< 80 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ohne vorangegangene Chemotherapie Patientinnen und Patienten mit Kreatinin-Clearance 20–55 ml/min, Karnofsky-Index ≥ 50 %	Gemcitabin + Carboplatin (N = 17)	Screening: k. A. Behandlung: maximal 6 Zyklen à 3 Wochen oder bis Krankheitsprogression Beobachtung: bis Tod oder lost to follow-up	3 Zentren in Spanien 1997–1998	Tumoransprechen, Gesamtüberleben, Toxizität

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Atezolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Linardou 2004	1-armig, offen	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht operablem oder metastasiertem Urothelkarzinom, ohne vorherige Chemotherapie für das fortgeschrittene und metastasierte Stadium und mindestens einer der folgenden Kriterien: ECOG-PS = 3 und / oder GFR < 50ml/min und / oder Alter > 75 Jahre	Gemcitabin + Carboplatin (N = 58)	Screening: k. A. Behandlung: maximal 6 Zyklen à 3 Wochen oder bis Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität Beobachtung: bis Tod oder lost to follow-up	multizentrisch in Griechenland Rekrutierung: 08/2000–05/2002	primär: Ansprechrate sekundär: Gesamtüberleben, Zeit bis zur Progression, Toxizität
De Santis 2012	RCT, parallel, Verblindung: k. A.	Erwachsene mit Urothelkarzinom, nicht entfernten Lymphknoten, Fernmetastasen, oder nicht operabler Primärtumor, ohne vorangegangene zytotoxische oder biologische systemische Therapie, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet war (WHO-PS = 2 und / oder GFR 30–60 ml/min)	Gemcitabin + Carboplatin (N = 119) Methotrexat + Carboplatin + Vinblastin (N = 119) ^c	Screening: k. A. Behandlung: bis Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität Beobachtung: k. A.	29 Zentren in 12 Ländern Rekrutierung: 03/2001–03/2008	primär: Gesamtüberleben sekundär: objektive Ansprechrate, PFS, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Atezolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU zu den Studiencharakteristika im Dossier Modul 4.
b: Kohorte 2 schloss Patienten ein, die bereits mindestens eine cisplatinhaltige Therapie erhalten haben und ist daher für diese Bewertung nicht relevant
c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WHO-PS: Weltgesundheitsorganisation Performance Status

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen: Atezolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
Studie mit Atezolizumab		
IMvigor210	<p>Atezolizumab 1200 mg i. v. alle 3 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisänderung erlaubt ▪ Dosisverzögerung für bis zu 42 Tage bei anhaltenden UE ▪ Dosisverzögerung > 42 Tage führte zum Therapieabbruch 	<p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Vorbehandlung mit Chemotherapie für lokal fortgeschrittenes, metastasiertes oder rezidivierendes Urothelkarzinom ▪ Jede zugelassene Krebstherapie einschließlich Chemo-oder Hormontherapie < 3 Wochen vor Studienbeginn verboten; Ausnahmen: palliative Radiation von Knochenmetastasen oder Weichgewebsläsionen ≥ 7 Tage vor Baseline-Bildgebung, Hormonersatztherapie oder orale Kontrazeptiva ▪ Bei Patienten mit vorangegangener adjuvanter / neoadjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie musste die letzte Behandlung > 12 Monate zurückliegen. ▪ Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva nur bis 2 Wochen vor erster Prüfbehandlung erlaubt <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab: Prämedikation erst ab Zyklus ≥ 2 erlaubt ▪ Behandlung infusionsbedingter Reaktionen ▪ Systemische Kortikosteroide und TNF-α Inhibitoren zur Behandlung von UE ▪ Palliative Strahlentherapie oder lokale Behandlung (Strahlentherapie und / oder Operation) von maximal 3 Läsionen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapien ▪ RANKL-Inhibitoren, Immunstimulanzien oder Immunsuppressiva ▪ G-CSF Behandlung

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen: Atezolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
Studien mit Gemcitabin / Carboplatin		
Bamias 2007	Gemcitabin 1250 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1, alle 2 Wochen + Carboplatin (Ziel-AUC von 2,5) an Tag 1, alle 2 Wochen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisverzögerung 1 Woche bei Neutrophilenzahl < 1,5 * 10⁹/l oder Thrombozytenzahl < 100 * 10⁹/l ▪ Dosisreduktion bei Grad 3–4 Thrombozytopenie oder febriler Neutropenie ▪ Dosisverzögerung > 3 Wochen führt zum Therapieabbruch 	Vorbereitung <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine vorherige Chemotherapie erlaubt ▪ neoadjuvante oder adjuvante Behandlung ≥ 12 Monate vor Studienbeginn erlaubt Begleitbehandlung: keine Angaben
Bellmunt 2001	Gemcitabin 1000 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 und 8, alle 3 Wochen + Carboplatin (Ziel-AUC von 5) an Tag 1, alle 3 Wochen ^a Dosisverzögerung und Dosisreduktion beim Auftreten bestimmter UE möglich	Vorbereitung <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Therapie für metastasierte Erkrankung (Chemo- oder neoadjuvante / adjuvante Therapie) erlaubt Begleitbehandlung: keine Angaben
Carles 2000	Gemcitabin 1000 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 und 8, alle 3 Wochen + Carboplatin (Ziel-AUC von 5) an Tag 1, alle 3 Wochen Dosisreduktion beim Auftreten bestimmter UE möglich	Vorbereitung <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine vorherige Chemotherapie, 3 Patientinnen oder Patienten mit (neo)adjuvanter Chemotherapie vorbehandelt Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ondansetron (8 mg) und Dexamethason zur Kontrolle von Erbrechen
Linardou 2004	Gemcitabin 1000 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 und 8, alle 3 Wochen + Carboplatin (Ziel-AUC von 4) an Tag 1, alle 3 Wochen Dosisverzögerung und Dosisreduktion beim Auftreten bestimmter UE möglich Dosisverzögerung > 3 Wochen führte zum Therapieabbruch	Vorbereitung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine vorherige Chemotherapie für fortgeschrittene Erkrankung erlaubt ▪ neoadjuvante oder adjuvante Behandlung ≥ 12 Monate vor Studienbeginn erlaubt Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ G-CSF im Falle von Grad 3–4 Neutropenie
De Santis 2012	Gemcitabin 1000 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 und 8, alle 3 Wochen + Carboplatin (Ziel-AUC von 4,5) an Tag 1, alle 3 Wochen Dosisverzögerung und Dosisreduktion beim Auftreten bestimmter UE möglich	Vorbereitung <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine vorherige zytotoxische oder biologische systemische Therapie

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen: Atezolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Fortsetzung)

a: Nach dem Einschluss von 8 Patienten wurde die Dosis von Carboplatin von einer Ziel-AUC von 5 auf 4,5 reduziert.

AUC: Fläche unter der Kurve; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RANKL: Receptor Activator of NF- κ B Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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