

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

23. Oktober 2017

**Gemeinsame Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Nivolumab  
(neues Anwendungsgebiet, Urothelkarzinom)**

veröffentlicht am 2. Oktober 2017  
Vorgangsnummer 2017-07-01-D-293  
IQWiG Bericht Nr. 543

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivof®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom ist das erste Verfahren bei dieser Tumorentität. Nivolumab wurde bereits bei Melanom, NSCLC, Nierenzellkarzinom, Hodgkin Lymphom und Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich bewertet. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Frührezidiv (≤6 Monate)	Vinflunin	erheblich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Spätrezidiv (>6-12 Monate)	Vinflunin oder Cisplatin-basierte Chemotherapie	erheblich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die systemischen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom nach platinhaltiger Vorbehandlung sind gering, die Überlebenszeit ist kurz.
- Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist Vinflunin oder eine Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie geeignet.
- Bisher liegen nur Daten zur Wirksamkeit von Nivolumab aus nicht-randomisierten Phase I/II-Studien vor. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 8,6 – 10,2 Monaten, numerisch oberhalb der Ergebnisse von Vinflunin oder anderen Formen der Chemotherapie. Unter Nivolumab werden auch bei Patienten mit Urothelkarzinom lang anhaltende Remissionen beobachtet.
- Nivolumab führt zu einer höheren Remissionsrate als die Chemotherapie. Subjektiv besonders belastende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Alopezie und Neuropathie treten nicht auf.
- Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen liegt unter Nivolumab bei 18%.

Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom ist das erste Verfahren zu einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei dieser prognostisch ungünstigen Tumorentität. In Deutschland stehen zwei weitere Verfahren zu Atezolizumab und Pembrolizumab an, die FDA hat mit Avelumab und Durvalumab bisher insgesamt 5 Immuncheckpoint-Inhibitoren zugelassen.

In der Gesamtheit der Daten bieten die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine wertvolle, neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom. Wegen des Fehlens randomisierter Daten ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Nivolumab nicht möglich.

## 2. Einleitung

Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller

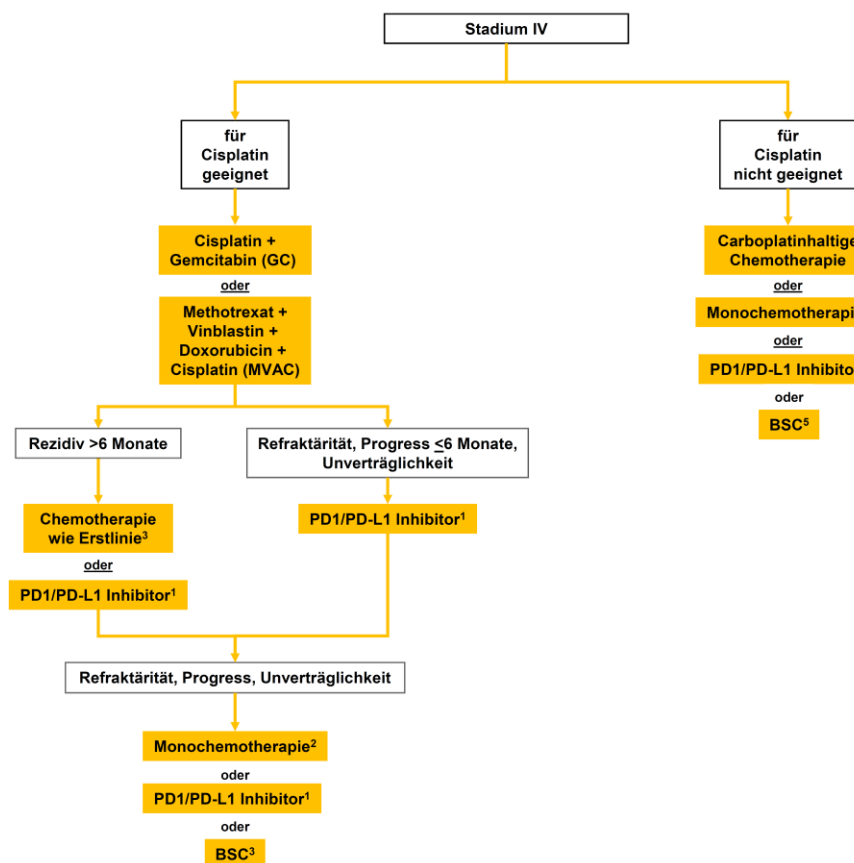
Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1, 2]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).

Die häufigste Manifestationsform ist das oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinom. Risiken sind lokale Rezidive und die Entwicklung eines höheren Stadiums. Beim muskelinvasiven Blasenkarzinom ist die Behandlung multimodal mit optimaler, patienten-orientierter Zystektomie und der Option einer frühen Chemotherapie.

### 3. Stand des Wissens

Bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie indiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität, Therapieziel und Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel [2, 3], siehe Abbildung 1.

**Abbildung 1: Medikamentöse Tumorthherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms**



<sup>1</sup> PD1/PD-L1-Inhibitor: zugelassen sind Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab

<sup>2</sup> Monochemotherapie: Vinflunin, Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel

<sup>3</sup> nach einer Remissionsdauer >6 Monate

<sup>4</sup> PD1/PD-L1-Inhibitor: zugelassen sind Atezolizumab, Pembrolizumab

<sup>5</sup> BSC – Best Supportive Care

In der Zweitlinientherapie richtet sich die Wahl der Medikamente auch nach dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie. Wenn der Progress nach mehr als einem halben Jahr Remission als Folge einer cisplatinhaltigen Chemotherapie auftritt, ist eine Wiederaufnahme der vorherigen Therapie sinnvoll. In der zweiten Linie der Chemotherapie wurden in der Zulassungsstudie für Vinflunin neben dem Allgemeinzustand (ECOG Performance Score) Lebermetastasen, der Hämoglobinwert und die Zeit, die

seit dem Ende der Erstlinientherapie bis zum Progress vergangen ist, identifiziert [4]. Vinflunin ist in Europa für die Zweitlinientherapie des Harnblasenkarzinoms nach einer vorherigen platinhaltigen Therapie zugelassen, da es einen Überlebensvorteil gegenüber supportiver Therapie aufwies (Hazard Ratio 0,78; Median 2,6 Monate). Ohne einen Risikofaktor betrug das mediane Gesamtüberleben 14,2 Monate vs. 1,7 Monaten mit mehr als 2 Risikofaktoren.

Taxane werden ebenfalls eingesetzt. In einer aktuellen Studie zu Docetaxel lag die Remissionsrate bei 14%, das mittlere progressionsfreie Überleben bei 2,8 Monate [5].

Eine neue Option ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim rezidiviertem/refraktärem Urothelkarzinom**

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>
Sharma 2016 Checkmate 032 [6]	Zweitlinie	-	Nivolumab	78	26,7 <sup>5</sup>	2,8	10,2
Sharma 2017, Checkmate 275 [7]	Zweitlinie	-	Nivolumab	270	20,0	2,0	8,6
Bellmunt 2017, Keynote 045 [8]	Zweitlinie	Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin	Pembrolizumab	542	11,4 vs 21,1 p = 0,001	3,3 vs 2,1 0,98 <sup>6</sup> n. s. <sup>7</sup>	7,4 vs 10,3 0,73 p = 0,002
Rosenberg 2016, IMvigor 211 [9]	Zweitlinie		Atezolizumab	315	20,0	2,0	8,6
Apolo 2017 [10]	Zweitlinie		Avelumab	44	18,2	2,7	13,7
Powles, 2017 [11]	Zweitlinie		Durvalumab	191	17,8	1,5	18,2

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberleben in Monaten; <sup>5</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>6</sup> Hazard Ratio für neue Therapie; <sup>7</sup> n.s. – nicht signifikant;

Die Liste der von EMA oder FDA zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Arzneimittel ist in Tabelle 3 zusammengestellt.

**Tabelle 3: Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie des Urothelkarzinoms**

Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		
		EMA		FDA
		Zweitlinie	Erstlinie, für Platin nicht geeignet	
PD-1 Inhibitor	Nivolumab	X		X
	Pembrolizumab	X	X	X
PD-L1 Inhibitor	Atezolizumab	X	X	X

	Avelumab			X
	Durvalumab			X

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Nivolumab blockiert die Apoptose aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion.

#### **4. Dossier und Bewertung von Nivolumab**

##### **4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)**

Für vortherapierte Patienten wurde vom G-BA das Vinca-Alkaloid Vinflunin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, für Patienten mit einem Rezidiv >6-12 Monate als Alternative auch eine platinbasierte Chemotherapie. In der Zweitlinientherapie werden auch Taxane eingesetzt, sind in Deutschland aber nicht in dieser Indikation zugelassen.

##### **4.2. Studien**

Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die nicht-randomisierte, offene Phase I/II-Studie CheckMate CA209-032 und die nicht-randomisierte, offene Phase II-Studie CheckMate CA209-275. Deutsche Zentren waren an beiden Studien beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7]. Primärer Endpunkt beider Studien war die Ansprechrate.

##### **4.3. Endpunkte**

###### **4.3.1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom. Die mediane Überlebenszeit unter Vinflunin in der Zweitlinientherapie lag in der Zulassungsstudie bei 6,9 Monaten [12]. In der aktuellen Keynote045-Studie liegt sie für eine Chemotherapie mit Taxanen oder Vinflunin bei 7,4 Monaten. Numerisch ist die mediane Überlebenszeit in den beiden nicht-randomisierten Nivolumab-Studien mit 8,6 bzw. 10,2 Monaten deutlich länger. In der gepoolten Analyse der beiden CheckMate-Studien zeichnet sich nach 12 Monaten ein Abflachen der Überlebenskurve mit einer relativ konstanten Überlebensraten nach 18-21 Monaten ab.

###### **4.3.2. Morbidität**

###### **4.3.2.1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate**

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt in den beiden nicht-randomisierten Studien. Die Raten lagen bei 20,0 bzw. 26,7 Monaten. Remissionsraten unter Vinflunin liegen bei 10% [4, 5].

Das progressionsfreie Überleben wurde durch Nivolumab nicht verlängert und liegt nur bei 2-3 Monaten.

###### **4.3.2.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur Lebensqualität wurden nur in der Studie CheckMate CA209-275 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Direkt vergleichende Daten zur Chemotherapie liegen nicht vor.

###### **4.3.3. Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 18% der Patienten in der Studie CheckMate CA209-275 auf. Häufigste Nebenwirkungen waren Diarrhoe und Fatigue. Hierbei handelt es sich um Substanzklassen-Effekte.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinientherapie ist schlecht. Die Ansprechraten unter Chemotherapie liegen bei etwa 10%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 2-3 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 6-8 Monaten. Die Fortschritte der molekular gezielten oder der immunologisch basierten Therapien waren bisher am Urothelkarzinom vorbeigegangen.

Mit Nivolumab ist jetzt der erste Immuncheckpoint-Inhibitor für die Therapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom von der EMA zugelassen und steht zur frühen Nutzenbewertung an. In den USA wurden bereits 5 Arzneimittel aus der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren in dieser Indikation zugelassen.

Die EMA-Zulassung beruht auf zwei nicht-randomisierten Studien zu Nivolumab. Darin führt Nivolumab im indirekten Vergleich gegenüber Vinflunin und anderen Formen der Monochemotherapie zu nummerisch höheren Ansprechraten, einem längeren medianen Gesamtüberleben und einer höheren Überlebensrate nach 12 Monaten. Die Daten entsprechen den Ergebnissen anderer Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Im indirekten Vergleich gegenüber einer Zweitlinien-Chemotherapie mit Vinflunin treten weniger hämatogene Nebenwirkungen auf. Dagegen werden unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab vermehrt immun-vermittelte Nebenwirkungen beobachtet. Die Symptom-bezogene Lebensqualität unter Nivolumab war in der zulassungsrelevanten Studie unter Therapie stabil.

In der Gesamtheit der Daten bieten die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine wertvolle, neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens und zur Identifikation geeigneter Patientengruppen sind vergleichende Studien erforderlich.

## 6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>
3. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-038OL.html>
4. Bellmunt, 2009 Bellmunt, J., et al., Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 27:4454-4461, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.20.5534](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534)
5. Petrylak DP et al.: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2017-Congress/News-Articles/Ramucirumab-Improves-PFS-in-Patients-with-Platinum-Refractory-Advanced-Urothelial-Carcinoma>
6. Sharma P, Callahan MK, Bono P et al.: Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 17:1590-1598, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30496-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30496-X)
7. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke et al.: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum

therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 18:312-322, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7)

8. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 376:1015-1026, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1613683](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683)
9. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T et al.: Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 387:1909-1920, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)
10. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A et al.: Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. J Clin Oncol 35:2117-2124, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.71.6795](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6795)
11. Powles T, O'Donnell PH, Massard C et al.: Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. JAMA Oncol 3:e172411, 2017. DOI: [10.1001/jamaoncol.2017.2411](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2411)
12. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE et al.: Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Ann Oncol 24:1466-1472, 2013. DOI: [10.1093/annonc/mdt007](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt007)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Anja Lorch (Universitätsklinikum Düsseldorf, Konservative Urologische Onkologie, Düsseldorf), Prof. Dr. Maurice-Stephan Michel (Universitätsklinikum Mannheim, Klinik für Urologie, Mannheim) und Prof. Dr. Maïke de Wit (Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Berlin) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

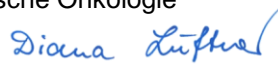
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie




Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana  
Lüttner  
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand

Deutsche Gesellschaft für Urologie



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm  
Mitglied des Vorstands