

IQWiG-Berichte – Nr. 1145

Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A21-34 Version: 1.0

Stand: 29.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.03.2021

Interne Auftragsnummer

A21-34

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: <u>berichte@iqwig.de</u> Internet: <u>www.iqwig.de</u>

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Maria Lehmann
- Charlotte Hecker
- Katharina Hirsch
- Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Inga Overesch
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Pembrolizumab, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT02853305

Keywords: Pembrolizumab, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT02853305

Inhaltsverzeichnis

			i	Seite
			erzeichnis	
		_	sverzeichnis	
			gsverzeichnis	
1			grund	
	1.1		rlauf des Projekts	
	1.2		rfahren der frühen Nutzenbewertung	
	1.3		läuterungen zum Aufbau des Dokuments	
2	Nu		bewertung	
	2.1		rzfassung der Nutzenbewertung	
	2.2		agestellung	
	2.3	Inf	Formationsbeschaffung und Studienpool	
	2.3	3.1	Eingeschlossene Studien	
	2.3		Studiencharakteristika	
	2.4	Er	gebnisse zum Zusatznutzen	
	2.4		Eingeschlossene Endpunkte	
	2.4	1.2	Verzerrungspotenzial	
	2.4	1.3	Ergebnisse	
	2.4		Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	
	2.5	Wa	ahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	2.5	5.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	
	2.5		Gesamtaussage zum Zusatznutzen	
3	An		l der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	41
	3.1		mmentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch	41
	2.1		deutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	
			Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	
	3.1 3.1		Therapeutischer Bedarf	
			Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	41
	3.1	1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	49
	3.2	Ko	mmentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A,	
			schnitt 3.3)	49
	3.2	2.1	Behandlungsdauer	50
	3.2	2.2	Verbrauch	50

3.2	2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	. 51
3.2	2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
	2.5	Jahrestherapiekosten	
3.2	2.6	Versorgungsanteile	
4 Zu	sam	menfassung der Dossierbewertung	
4.1		gelassene Anwendungsgebiete	
4.2	Me	dizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur eckmäßigen Vergleichstherapie	
4.3		zahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage nmenden Patientengruppen	. 53
4.4	Ko	sten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	. 54
4.5	An	forderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	. 55
5 Lit	terat	ur	. 57
Anhan	g A	Kaplan-Meier-Kurven	. 62
A.1	Mo	rtalität	. 62
A.2	Mo	rbidität	. 63
A.3	Ges	sundheitsbezogene Lebensqualität	. 73
A.4	Nel	benwirkungen	. 79
Anhan	g B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	. 89
Anhan	g C	Ergebnisse zur EQ-5D VAS (ergänzende Darstellung)	. 94
Anhan	g D	Suchstrategien	. 95
Anhan	g E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene ingsweise Patientenorganisationen)	

Tabellenverzeichnis

Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Studie KEYNOTE 361)
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
Tabelle 19: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens40
Tabelle 20: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 53
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation53
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

D l l: l- /	(I I + la a I l	Erstlinientherapie)
Pemaranyumaa i	Troineikarzinom	ergumenmeraniei
i Cilioi Olizailiao i	CIOMICINAIZMOM	

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin	39
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin) 1
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin)2
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin)3
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität - weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin)4

Abbildungsverzeichnis

Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erschöpfung (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Atemnot (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Atemnot (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Effektmodifikation Alter, Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Effektmodifikation Geschlecht, Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 75
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 76
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 77
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 78
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 79
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Effektmodifikation Alter, Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 80
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3, Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 81
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 82
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 83
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3, Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 84
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 85
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 86
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 87
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)	. 88

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CPS	kombinierter positiver Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Death Certificate Only
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NYHA	New York Heart Association
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Tis	In-situ-Tumor
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TUR	transurethrale Resektion
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2021 übermittelt.

Der pU hat für Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms im ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet erstmalig zum 11.09.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der G-BA hat am 02.08.2018 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst [1]. Dies beruhte auf dem Beschluss der EU-Kommission vom 06.07.2018 zu einer Zulassungseinschränkung. Aufgrund von Daten der zum damaligen Zeitpunkt noch laufenden klinischen Studie KEYNOTE 361zu Pembrolizumab, in der sich ein verringertes Überleben in der Erstlinienbehandlung des Urothelkarzinoms bei Erwachsenen mit einer geringen Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression zeigte [2-4] wurde die Zulassung folgendermaßen geändert: Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt [2]. Der pU hat daraufhin für den zu bewertenden Wirkstoff zum 21.12.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 20.06.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2020 aus [5]. Der pU hat den G-BA jedoch darüber informiert, dass Ergebnisse der Studie KEYNOTE 361, deren finaler Datenschnitt auf Ereigniszahlen basiert, später vorliegen würden als erwartet. Daraufhin hat der G-BA mit Beschluss vom 05.03.2020 die Frist bis zum 01.04.2021 verlängert [6,7]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pembrolizumab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Pembrolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da die für die vorherige Bewertung [8] zur Verfügung stehenden Daten auf einer lückenhaften Datenlage aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien beruhten. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Studienergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der zu diesem Zeitpunkt laufenden Studie KEYNOTE 361 vorgelegt werden [9].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA

übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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	■ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung			
Abschnitte 2.2 bis 2.5	 Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht 			
Kapitel 3 – Anzahl der l	Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie			
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:			
	 Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) 			
	 Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie f ür die gesetzliche Krankenversicherung) 			
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung				
Abschnitte 4.1 bis 4.5	 Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [10] 			
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind [11]. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2021 übermittelt.

Die Befristung erfolgte, da die für die vorherige Bewertung zur Verfügung stehenden Daten auf einer lückenhaften Datenlage aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien beruhten. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Studienergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der derzeit laufenden Studie KEYNOTE 361 vorgelegt werden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren den Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemeitabin stellt einen geeigneten Komparator dar. CPS: kombinierter positiver Score; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU benennt Carboplatin + Gemcitabin als einzig relevante Vergleichstherapie. Die Kombinationstherapie aus Carboplatin + Gemcitabin ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie "Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes" ergänzt der G-BA den Hinweis, dass die Kombinationstherapie aus Carboplatin + Gemcitabin einen geeigneten Komparator darstelle. Studienergebnisse mit vergleichenden Daten gegenüber Carboplatin + Gemcitabin werden für die Bewertung herangezogen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) KEYNOTE 361 eingeschlossen. In dieser Studie wird Pembrolizumab mit einer Chemotherapie aus entweder Cisplatin + Gemcitabin oder Carboplatin + Gemcitabin verglichen.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 eingeschlossen.

Die Therapie mit Pembrolizumab erfolgte gemäß der Fachinformation. Die Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin entsprach den Vorgaben der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 361 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Weitere Endpunkte wurden in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Der pU legt Analysen einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 361 vor, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren und für die eine cisplatinbasierte Therapie als nicht geeignet eingeschätzt wird. Diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst 56 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm und 64 im Chemotherapiearm. Die Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm der Teilpopulation wurden mit Carboplatin + Gemcitabin behandelt.

Im Median wurden die Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm 4,2 Monate behandelt, im Chemotherapiearm waren es 3,7 Monate.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) wird für die Studie KEYNOTE 361 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs als niedrig und für alle weiteren Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) (Symptomskalen)

Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung

Für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

<u>Atemnot</u>

Für den Endpunkt Atemnot zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Atemnot bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Diarrhö bei Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie)

29.06.2021

Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand erhoben über die European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt SUE bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad \geq 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

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 Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes sowohl positive als auch negative Effekte.

Die Vorteile ergeben sich insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen durch einen Hinweis auf einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Darüber hinaus zeigen sich Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen in der

Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen, sowie für einen geringeren Schaden in den Kategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Diesen gegenüber stehen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen den Hinweis auf einen positiven Effekt bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen nicht völlig infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Der Zusatznutzen besteht ausschließlich gegenüber Carboplatin + Gemcitabin, das vom G-BA als hinreichend geeigneter Komparator bewertet wird (siehe Abschnitt 2.2).
- 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 Pembrolizumab im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes ^b	
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin stellt einen geeigneten Komparator dar.		

CPS: kombinierter positiver Score; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt Carboplatin + Gemcitabin als einzig relevante Vergleichstherapie. Wie bereits in den Dossierbewertungen A17-46 [12] und A18-89 [8] beschrieben, ist die Kombinationstherapie aus Carboplatin + Gemcitabin für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen [13,14].

Der G-BA führt in den Tragenden Gründen zur Erstbewertung aus, dass er in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hinreichenden medizinischen Sachgrund sehe, der es ausnahmsweise rechtfertige, Daten aus einem Vergleich gegenüber Carboplatin + Gemcitabin zu berücksichtigen [9]. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie "Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes" ergänzt der G-BA den Hinweis, dass die Kombinationstherapie aus Carboplatin + Gemcitabin einen geeigneten Komparator darstelle [15]. Daher werden auch Studienergebnisse mit vergleichenden Daten gegenüber Carboplatin + Gemcitabin für die Bewertung herangezogen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 01.03.2021)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 25.01.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 01.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 02.02.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 08.04.2021),
 Suchstrategien siehe Anhang D.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie	St	udienkategori	e	Verfügbare Quellen				
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden	Gesponserte Studie ^a	Studie Dritter	Studien- bericht	Register- einträge ^b	Publikation		
	Arzneimittels (ja / nein)	(ja / nein)	(ja / nein)	(ja / nein [Zitat])	(ja / nein [Zitat])	(ja / nein [Zitat])		
KEYNOTE 361	ja	ja	nein	nein ^c	ja [16,17]	nein		

a. Studie, für die der pU Sponsor war.

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.

c. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie)

29.06.2021

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 361	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom mit einem ECOG-PS ≤ 2, ohne vorangegangene systemische Chemotherapie ^b	Pembrolizumab (N = 307) Chemotherapie ^c (N = 352) Pembrolizumab + Chemotherapie ^d (N = 351) davon relevante Teilpopulation ^e : Pembrolizumab (n = 56) Carboplatin + Gemcitabin (n = 64)	Screening: bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis zur kompletten Remission, Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Erreichen der maximalen Therapiedauer (24 Monate für Pembrolizumab)	172 Zentren in Argentinien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich	primär: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
				Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Ende der Studie	Datenschnitte: 12.07.2018 (Interimsanalyse 1) 19.03.2019 (Interimsanalyse 2) 29.04.2020 (finale Analyse)	

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung

CPS: kombinierter positiver Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

b. bezogen auf ein lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom

c. Cisplatin + Gemcitabin oder Carboplatin + Gemcitabin, Wahl der Platinkomponente vor Randomisierung

d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

e. Patientinnen und Patienten erfüllten folgende Kriterien: Zuordnung zu Carboplatin und PD-L1-exprimierender Tumor (CPS ≥ 10) und cisplatinungeeignet gemäß der in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Kriterien

f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.

Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie)

29.06.2021

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Intervention	Vergleich					
KEYNOTE 361	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen, für maximal 24 Monate (35 Zyklen)	Carboplatin AUC 5 ml/min ^a i v. alle 3 Wochen +					
		Gemcitabin 1000 mg/m 2 KOF i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus					
	Erlaubte Vorbehandlung						
	• neoadjuvante platinbasierte Chemotherapie mi Therapie	t Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der					
	 adjuvante platinbasierte Chemotherapie nach radikaler Zystektomie mit einem Rezidi Monate nach Beendigung der Therapie 						
	Nicht erlaubte Vorbehandlung						
	 monoklonale Antikörper zur direkten antineopla der ersten Dosis der Studienbehandlung (6 Woc 	astischen Behandlung innerhalb von 4 Wochen vor hen bei Nitrosoharnstoffen oder Mitomycin C)					
	 Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2 Wirkstoffe oder Wirkstoffe, die gegen einen anderen ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor (z. B. CTLA-4, OX-40, CD137) gerichtet sind 						
	■ allogene Stammzell- oder Knochenmarktransplantation						
	 systemische Therapien (krankheitsmodifizierer Immunsuppressiva) gegen eine aktive Autoim 						
	■ andere Prüfpräparate innerhalb 4 Wochen vor	der 1. Dosis der Studienmedikation					
	• systemische Steroide und Immunsuppressiva (innerhalb 7 Tage vor Randomisierung)					
 Lebendimpfstoff in den letzten 30 Tagen vor Studieneinschluss 							
	Erlaubte Begleitbehandlung						
	• jegliche Therapie, die für das Wohlergehen der	Patientinnen und Patienten notwendig ist					

a. oder AUC 4,5 ml/min, falls von lokalen Richtlinien gefordert

AUC: Fläche unter der Kurve; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1/2: Programmed Cell Death-Ligand 1/2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Bei der Studie KEYNOTE 361 handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische RCT, in der Pembrolizumab mit einer Chemotherapie aus entweder Cisplatin + Gemcitabin oder Carboplatin + Gemcitabin verglichen wurde. Ein weiterer Behandlungsarm, in dem Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wurde, ist für die Bewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht betrachtet.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 eingeschlossen. Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde während der Screeningphase in einem Zentrallabor untersucht. Angaben zum dabei verwendeten Test liegen in Modul 4 A des Dossiers nicht vor.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach PD-L1-Expression (CPS \geq 10 vs. CPS < 10) in den Pembrolizumabarm (N = 307) oder in den Chemotherapiearm (N = 352) randomisiert. Die Wahl der Platinkomponente für die Chemotherapie erfolgte dabei vor Randomisierung durch den Prüfarzt.

Die Therapie mit Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [2]. Geplant war eine Behandlung für bis zu 35 Therapiezyklen (24 Monate). Patientinnen und Patienten, die nach Beendigung der Therapie eine stabile Erkrankung oder ein komplettes oder partielles Ansprechen aufwiesen, konnten für bis zu 17 weitere Zyklen mit Pembrolizumab behandelt werden. Auch Patientinnen und Patienten, die die Therapie mit Pembrolizumab nach mindestens 8 Zyklen bei Erreichen einer stabilen Erkrankung abgebrochen hatten, konnten bei einem Progress die Behandlung mit Pembrolizumab für bis zu weitere 17 Zyklen wieder aufnehmen.

Die Therapie aus Carboplatin + Gemcitabin ist für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, nicht zugelassen. Allerdings wird die Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin in der vorliegenden Therapiesituation in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen [18] und ist mit Beschlussdatum 20.05.2021 gemäß der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie voraussichtlich zukünftig verordnungsfähig [19]. Das in der Studie KEYNOTE 361 angewandte Therapieschema mit Carboplatin + Gemcitabin entspricht weitgehend den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie. In der Arzneimittel-Richtlinie wird von in der Regel 4 bis 6 Therapiezyklen ausgegangen. Aus den Angaben in Modul 4 A geht hervor, dass Carboplatin + Gemcitabin für bis zu 9 Zyklen verabreicht werden konnte, die mediane Behandlungsdauer lag jedoch bei 3,7 Monaten (ca. 5 bis 6 Zyklen). Patientinnen und Patienten aus dem Chemotherapiearm konnten nach einer Krankheitsprogression (festgestellt mittels Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1) eine Folgetherapie mit Pembrolizumab erhalten. Hierbei handelt es sich um eine Anwendung gemäß Zulassung.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 361 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Relevante Teilpopulation

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ist nur eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 361 relevant. Dabei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren und für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist. Der pU legt Analysen einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 361 vor, für die aufgrund mindestens eines der folgenden Kriterien [18] eine cisplatinbasierte Therapie als nicht geeignet eingeschätzt wird:

- ECOG-Leistungsstatus ≥ 2 oder Karnofsky-Leistungsstatus ≤ 70 %
- Kreatinin-Clearance < 60 ml/min
- Hörverlust in der Audiometrie ≥ Grad 2
- periphere Neuropathie ≥ Grad 2
- Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association (NYHA) Klasse > III

Die vom pU vorgelegte Teilpopulation ist für die Nutzenbewertung relevant und umfasst 56 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm und 64 im Chemotherapiearm. Die Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm der Teilpopulation wurden mit Carboplatin + Gemcitabin behandelt.

Datenschnitte

Für die Studie liegen Daten zu 3 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt vom 12.07.2018: a priori geplante Interimsanalyse
- 2. Datenschnitt vom 18.03.2019: a priori geplante Interimsanalyse
- 3. Datenschnitt vom 29.04.2020: a priori geplante finale Analyse

Der pU legt in Modul 4 A die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor. Diese Daten dienen als Grundlage für die Nutzenbewertung.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

vs. carooptain · Gemeraom							
Studie	Geplante Nachbeobachtung						
Endpunktkategorie							
Endpunkt							
KEYNOTE 361							
Mortalität							
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende						
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis zum Abbruch der Behandlung, maximal bis Woche 27 (Kontrollarm) bzw. Woche 102 (Interventionsarm)						
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Abbruch der Behandlung, maximal bis Woche 27 (Kontrollarm) bzw. Woche 102 (Interventionsarm)						
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zum Abbruch der Behandlung, maximal bis Woche 27 (Kontrollarm) bzw. Woche 102 (Interventionsarm)						
Nebenwirkungen							
UEs, schwere UEs ^a	30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation						
SUEs 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (beim Wechse auf eine Folgetherapie kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Treduzieren)							
a. Schwere UEs sind operationalisiert a	a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.						
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala							

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt. So wurden die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage (UEs und schwere UEs) bzw. bis zu 90 Tage (für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs]) erhoben. Die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden bis zum Abbruch der Behandlung beobachtet. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Pembrolizumab	Carboplatin +
Charakteristikum	$N^a = 56$	Gemcitabin
Kategorie		$N^a = 63$
KEYNOTE 361		
Alter [Jahre], MW (SD)	71 (8)	73 (8)
Geschlecht [w / m], %	25 / 75	27 / 73
Abstammung, n (%)		
Asiaten	7 (13)	19 (30)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (2)	0 (0)
Weiß	36 (64)	37 (59)
Unbekannt	12 (21)	7 (11)
ECOG-PS, n (%)		
0	16 (29)	29 (46)
1	30 (54)	25 (40)
2	10 (18)	9 (14)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
M0	3 (5)	7 (11)
M1	53 (95)	56 (89)
Lage der Metastasen, n (%)		
Ausschließlich Lymphknoten	17 (30)	20 (32)
Viszerale Metastasen	38 (68)	41 (65)
Keine Lymphknoten oder viszerale Metastasen	1 (2)	2 (3)
Lebermetastasen, n (%)		
Nein	45 (80)	55 (87)
Ja	11 (20)	8 (13)
Lage des Primärtumors, n (%)		
Oberer Harntrakt	12 (21)	19 (30)
Unterer Harntrakt	44 (79)	44 (70)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Pembrolizumab	Carboplatin +
Charakteristikum	$N^a = 56$	Gemcitabin
Kategorie		$N^a = 63$
Baseline Hämoglobin, n (%)		
< 10 g/dl	9 (16)	5 (8)
≥ 10 g/dl	47 (84)	58 (92)
Vorherige adjuvante oder neoadjuvante platinbasierte Chemotherapie		
Nein	53 (95)	56 (89)
Ja	3 (5)	7 (11)
Grund für die Wahl von Carboplatin		
Alter	0 (0)	1 (2)
Schlechter Leistungsstatus	2 (4)	2 (3)
Herzinsuffizienz	0 (0)	0 (0)
Prädisposition für Übelkeit und Erbrechen	0 (0)	2 (3)
Vorliegen einer Neuropathie	0 (0)	0 (0)
Relevante Hörschäden	3 (5)	3 (5)
Niereninsuffizienz	40 (71)	46 (73)
Andere	0 (0)	0 (0)
Mehrere	8 (14)	9 (14)
Nicht zutreffend	3 (5)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	45 (80)	32 (52)
Studienabbruch, n (%)	40 (71)	50 (79)

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 72 Jahre alt und größtenteils männlich; nur etwa ein Viertel waren Frauen. Etwas mehr als 60 % waren weißer Abstammung, der Anteil der asiatisch-stämmigen Patientinnen und Patienten war im Interventionsarm nur ca. halb so groß wie im Vergleichsarm (13 % vs. 30 %). Etwas über 65 % der Patientinnen und Patienten hatten bereits viszerale Metastasen, ca. 30 % wiesen nur Metastasen in den Lymphknoten auf. Die Wahl von Carboplatin als Komponente der Kombinationschemotherapie war bei ca. 70 % der Patientinnen und Patienten durch eine Niereninsuffizienz begründet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 361 lassen sich nach Angaben des pU aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der

zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Pembrolizumab	Carboplatin +		
Dauer Studienphase	N = 56	Gemcitabin		
Endpunktkategorie		N = 63		
KEYNOTE 361				
Behandlungsdauer [Monate]				
Median [Min; Max]	4,2 [k. A.; k. A.]	3,7 [k. A.; k. A.]		
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.		
Beobachtungsdauer ^a [Monate]				
Gesamtüberleben				
Median [Min; Max]	14,5 [k. A.; k. A.]	12,1 [k. A.; k. A.]		
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.		
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D / EORTC QLQ-C30)				
Median [Min; Max]	5,5 [k. A.; k. A.]	4,5 [k. A.; k. A.]		
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.		
Nebenwirkungen				
UEs				
Median [Min; Max]	5,2 [k. A.; k. A.]	4,7 [k. A.; k. A.]		
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.		
SUEs				
Median [Min; Max]	7,1 [k. A.; k. A.]	6,7 [k. A.; k. A.]		
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.		

a. pU macht keine Angaben zur Bestimmung der Beobachtungsdauer

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Die mediane Behandlungsdauer und Beobachtungsdauern unterscheiden sich zwischen den Studienarmen nur geringfügig.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Studie KEYNOTE 361)

Studie Wirkstoffklasse	Patientinnen und Pa	atienten mit Folgetherapie n (%)
Wirkstoff	Pembrolizumab N = 56	Carboplatin + Gemcitabin N = 63
KEYNOTE 361		
1. Folgetherapie ^{a, b}		
Gesamt	18 (32)	37 (59)
Anti-PD1/PD-L1 Therapien	0 (0)	23 (62)
Pembrolizumab	0 (0)	15 (41)
Durvalumab	0 (0)	4 (11)
Atezolizumab	0 (0)	3 (8)
Nivolumab	0 (0)	1 (3)
Andere	18 (100)	14 (38)
Gemcitabin	16 (89)	6 (16)
Carboplatin	13 (72)	4 (11)
Cisplatin	5 (28)	1 (3)
Methotrexat	1 (6)	3 (8)
Paclitaxel	1 (6)	2 (5)
Doxorubicin	1 (6)	1 (3)
Vinblastinsulfat	1 (6)	1 (3)
Epirubicin	0 (0)	1 (3)
Inhibitor des Fibroblasten Wachstumsfaktor-Rezeptors (unspezifiziert)	0 (0)	1 (3)
Prüfpräparat (unspezifiziert)	0 (0)	1 (3)
Nedaplatin	0 (0)	1 (3)
Rogaratinib	0 (0)	1 (3)
Tegafur (+) Uracil	0 (0)	1 (3)

a. keine Angaben zu weiteren Folgetherapien

Insgesamt erhielten bis zum finalen Datenschnitt (29.04.2020) 18 (32 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab- und 37 (59 %) Patientinnen und Patienten im Carboplatin + Gemcitabinarm eine Folgetherapie. Die Folgetherapie bestand bei fast allen Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm aus einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit

b. eigene Berechnung der prozentualen Angaben der dargestellten Folgetherapien bezogen auf Patientinnen und Patienten mit (mind.) 1 Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Gemcitabin. Im Carboplatin + Gemcitabinarm wurde bei 41 % der Patientinnen und Patienten, die eine Folgetherapie erhielten, Pembrolizumab verabreicht.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie	nng ngs-		Verbli	ndung	ige		ial	
	Adäquate Erzeugun der Randomisierun sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängi Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenz auf Studienebene	
KEYNOTE 361	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie								

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 361 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs (SUEs und schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEsª	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs und schwere UEs ^a	Weitere spezifische UEsª, b
KEYNOTE 361	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja

- a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad \geq 3.
- b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)", "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)", "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)" und "Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs)".
- c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Analysen der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Der pU legt in seinem Dossier für die Symptom- bzw. Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts ([20,21]) erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule wird die Auswertung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annährung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Erläuterung siehe [22]). Unabhängig davon werden für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen (siehe FAQs des G-BA [23]).
- Gesundheitszustand: Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mit der VAS des EQ-5D erhoben. Die Responderanalysen werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen, da die verwendeten Responsekriterien (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte [Skalenspannenweite 0 100]) weder prädefiniert mindestens 15 % noch post hoc genau 15 % der Skalenspannweite entsprechen. Die vom pU herangezogenen Responderanalysen sind in Anhang C ergänzend dargestellt.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie			Endpunkte							
	Studienebene	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs und schwere UEs ^a	Weitere spezifische UEsª. Þ
KEYNOTE 361	N	N	H ^{c, d, e}	_f	H ^{c, d, e}	H^{d}	N	Hc	H^{d}	H ^{c, d}

- a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
- b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)", "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)", "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)" und "Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs)".
- c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie; bei den spezifischen UEs betrifft dies die nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden UEs
- d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
- e. im Studienverlauf stark abnehmende Rückläufe
- f. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte zur Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Weitere Gründe für diese Einstufung bei den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind zum einen, dass die Rückläufe der Fragebogen im Studienverlauf stark abnehmen. Zum anderen sind die geplanten, im zeitlichen Verlauf wiederholten Messungen für einen bedeutenden Anteil der Patientinnen und Patienten aus potenziell informativen Gründen (wie beispielsweise dem

Behandlungsabbruch wegen Progression) unvollständig. Letzteres führt auch der pU als weiteren Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial an.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Aus diesem Grund entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zur Bewertung heranzieht und für diesen ein hohes Verzerrungspotenzial annimmt.

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses als niedrig eingeschätzt: Zum einen traten bei einem großen Anteil der Patientinnen und Patienten (ca. 73 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und ca. 89 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm) Ereignisse auf, bei dem überwiegenden Teil dieser Patientinnen und Patienten darüber hinaus zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf. Zum anderen treten Zensierungen in den ersten Monaten, in denen die Kaplan-Meier-Kurven bereits auseinander liegen, nicht in relevantem Umfang auf (Abbildung 21). Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für das geschätzte Hazard Ratio aufgrund potenziell informativer Zensierungen liegt daher nicht vor. Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte SUEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs sowie spezifische UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt, bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren spezifischen UEs auch wegen der fehlenden Verblindung. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als niedrig einschätzt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial entgegen der Einschätzung des pUs als hoch angesehen. Begründet wird dies mit der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie.

Für das spezifische UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) wird trotz eines hohen Verzerrungspotenzials aufgrund des sehr frühen Auftretens der Ereignisse im Vergleichsarm und des daraus resultierenden deutlichen Unterschieds in den Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 26) nicht davon ausgegangen, dass die durch möglicherweise informative Gründe verkürzten Beobachtungszeiten den beobachteten Effekt infrage stellen. Daher ist bei diesem Endpunkt trotz des hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen, sodass für diesen Endpunkt maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden kann.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit Carboplatin + Gemcitabin bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist und deren Tumoren

PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Die Ergebnisse zu den häufigen UEs, SUEs und schweren UEs, sowie zu allen UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	P	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin	Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin	
Блиринк	N Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
KEYNOTE 361						
Mortalität						
Gesamtüberleben	56	14,5 [8,0; 18,0] 40 (71,4)	63	12,1 [8,5; 19,2] 49 (77,8)	0,93 [0,61; 1,42]; 0,740	
Morbidität						
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^b						
Erschöpfung	50	1,4 [0,8; 2,1] 36 (72,0)	55	1,4 [0,9; 4,1] 33 (60,0)	1,10 [0,67; 1,80]; 0,697	
Übelkeit und Erbrechen	50	8,1 [4,2; n. b.] 18 (36,0)	55	n. e. [2,4; n. b.] 20 (36,4)	0,74 [0,37; 1,50]; 0,406	
Schmerzen	50	2,3 [0,9; 10,4] 28 (56,0)	55	4,1 [2,1; n. b.] 24 (43,6)	1,33 [0,75; 2,34]; 0,327	
Atemnot	50	8,9 [2,1; n. b.] 20 (40,0)	55	3,7 [1,6; n. b.] 28 (50,9)	0,64 [0,35; 1,17]; 0,151	
Schlaflosigkeit	50	9,0 [6,3; n. b.] 19 (38,0)	55	n. e. [4,7; n. b.] 13 (23,6)	0,99 [0,45; 2,17]; 0,976	
Appetitverlust	50	3,9 [1,4; 7,9] 28 (56,0)	55	6,1 [6,1; n. b.] 17 (30,9)	1,92 [1,04; 3,55]; 0,038	
Verstopfung	50	8,1 [2,4; n. b.] 19 (38,0)	55	n. e. [1,4; n. b.] 21 (38,2)	0,85 [0,45; 1,61]; 0,626	
Diarrhö	50	n. e. [8,3; n. b.] 13 (26,0)	55	n. e. [4,7; n. b.] 17 (30,9)	0,63 [0,29; 1,36]; 0,239	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine	verwertbaren Daten ^c		

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Leb	ensqu	alität			
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^b					
globaler Gesundheitsstatus	50	5,3 [2,1; 8,1] 28 (56,0)	55	4,1 [1,4; n. b.] 29 (52,7)	0,74 [0,42; 1,30]; 0,294
körperliche Funktion	50	3,5 [0,8; 5,3] 32 (64,0)	55	3,1 [1,4; n. b.] 29 (52,7)	1,09 [0,64; 1,85]; 0,748
Rollenfunktion	50	2,0 [0,8; 6,8] 30 (60,0)	55	1,9 [1,4; n. b.] 30 (54,5)	1,10 [0,65; 1,86]; 0,728
emotionale Funktion	50	n. e. [2,4; n. b.] 14 (28,0)	55	n. e. [4,4; n. b.] 14 (25,5)	1,18 [0,55; 2,52]; 0,669
kognitive Funktion	50	5,1 [2,2; 18,4] 24 (48,0)	55	2,2 [1,4; n. b.] 28 (50,9)	0,70 [0,40; 1,25]; 0,232
soziale Funktion	50	3,5 [1,4; 6,8] 30 (60,0)	55	4,4 [1,7; n. b.] 24 (43,6)	1,23 [0,70; 2,17]; 0,478
Nebenwirkungen ^d					
UEs (ergänzend dargestellt)	55	0,6 [0,2; 0,7] 53 (96,4)	62	0,2 [0,1; 0,3] 62 (100,0)	-
SUEs	55	4,9 [3,1; n. b.] 30 (54,5)	62	n. e. [3,1; n. b.] 25 (40,3)	1,24 [0,72; 2,14]; 0,431
schwere UEs ^e	55	3,6 [1,9; 5,3] 40 (72,7)	62	1,1 [0,7; 1,9] 55 (88,7)	0,36 [0,23; 0,58]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	55	n. e. 11 (20,0)	62	n. e. 7 (11,3)	1,32 [0,48; 3,63]; 0,597
immunvermittelte SUEs	55	n. e. 3 (5,5)	62	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,052
immunvermittelte schwere UEs ^e	55	n. e. 4 (7,3)	62	n. e. 1 (1,6)	3,56 [0,37; 34,19]; 0,272
Spezifische UEs					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	55	5,6 [2,3; 8,0] 30 (54,5)	62	0,9 [0,3; 1,6] 44 (71,0)	0,39 [0,23; 0,64]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	I	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin	Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^e)	55	n. e. 9 (16,4)	62	2,1 [1,4; 2,6] 49 (79,0)	0,13 [0,06; 0,27] ^f ; < 0,001 ^g	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^e)	55	n. e. 11 (20,0)	62	n. e. 4 (6,5)	3,40 [1,08; 10,67] ^f ; 0,036 ^g	
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs ^e)	55	n. e. 5 (9,1)	62	n. e. 0 (0)	k. A. ^{f, h} ; 0,029 ^g	

- a. wenn nicht anders angegeben, Effekt und KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit dazugehörigem p-Wert basierend auf Wald-Teststatistik bzw. Score-Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme
- b. Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite 0-100 Punkte
- c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
- d. Die MedDRA-Begriffe "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und "Progression einer Erkrankung" wurden vom pU aus der Analyse der Nebenwirkungen ausgeschlossen.
- e. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
- f. Effekt und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Konfidenzintervall nach Wald. Aus den Ergebnistabellen des pU geht hervor, dass er für spezifische schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) die penalisierte Likelihood-Methode nach Firth verwendet hat, falls der p-Wert nicht mit den beobachteten Daten übereinstimmt. Es bleibt unklar, wie das vom pU angenommene Nichtübereinstimmen operationalisiert ist und bei welchen Endpunkten ein solcher Fall aufgetreten ist. Es ist zudem unklar, ob er diese Methode auch für andere Endpunkte als spezifische schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) verwendet.
- g. p-Wert: Zweiseitiger Wald-Test bzw. Score-Test im Falle von 0 Ereignissen in einer Behandlungsgruppe. Aus den Ergebnistabellen des pU geht hervor, dass er für spezifische schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) die penalisierte Likelihood-Methode nach Firth verwendet hat, falls der p-Wert nicht mit den beobachteten Daten übereinstimmt. Es bleibt unklar, wie das vom pU angenommene Nichtübereinstimmen operationalisiert ist und bei welchen Endpunkten ein solcher Fall aufgetreten ist. Es ist zudem unklar, ob er diese Methode auch für andere Endpunkte als spezifische schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) verwendet.
- h. Zugrunde liegendes Modell für die Effektschätzung unklar. Sofern der p-Wert auf der penalisierten Likelihood-Methode basiert, ist eine Effektschätzung des HR möglich.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]) maximal Hinweise und für alle weiteren Endpunkte maximal Anhaltpunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Bei den Ergebnissen zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ist zu beachten, dass aufgrund der stark unterschiedlichen geplanten maximalen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen das Hazard Ratio (HR) nur etwa die ersten 6 Monate des Studienverlaufs abbildet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität nimmt der pU keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vor, sondern schätzt den Zusatznutzen über alle Endpunkte hinweg als nicht belegt ein. Daher wird nachfolgend auf die Beschreibung der endpunktspezifischen Einschätzung des pU verzichtet.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Endpunkte der Symptomatik wurden über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung

Für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Atemnot

Für den Endpunkt Atemnot zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Atemnot bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Diarrhö bei Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen nimmt der pU keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vor, sondern leitet über alle Endpunkte hinweg einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab. Daher wird nachfolgend auf die Beschreibung der endpunktspezifischen Einschätzung des pU verzichtet.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt SUE bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Da für diesen Endpunkt keine Effektschätzung vorlag, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes nicht möglich. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- ECOG-PS in der Screeningphase (0/1 vs. 2)

Der pU präsentiert in Modul 4 A Analysen zu einer Reihe potenzieller Effektmodifikatoren, einige davon jedoch lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben. Gemäß der Dossiervorlagen des G-BA ist die Untersuchung von Effektmodifikatoren über alle verfügbaren Endpunkte hinweg erforderlich. Unter anderem sind in Modul 4 A Subgruppenanalysen, die das Merkmal Krankheitsschwere abbilden, wie beispielsweise das Merkmal Bajorin Risikofaktor (0 vs. 1 vs. 2) [18], unvollständig. Um den Einfluss der Krankheitsschwere auf die in der Studie KEYNOTE 361 verfügbaren Endpunkte trotzdem bewerten zu können, wird auf die Subgruppenanalysen zum ECOG-PS (0/1 vs. 2) zurückgegriffen.

Zudem legt der pU in Modul 4 A des Dossiers keine Subgruppenanalysen für die präspezifizierten Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs vor, sodass ein etwaiger Einfluss von Effektmodifikatoren auf diese Endpunkte nicht bewertet werden kann.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0.05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen zu den Subgruppen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie Endpunkt	P	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin	Pembrolizum Carboplatin + Ge	
Merkmal Subgruppe	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert a
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
KEYNOTE 361						
Morbidität						
Symptomatik (EORT	C QLQ	-C30 Symptomskalen)) ^b			
Atemnot Alter (Jahre)						
< 65	13	1,8 [0,7; n. b.] 7 (53,8)	11	n. e. [0,7; n. b.] 3 (27,3)	2,60 [0,67; 10,12]	0,168
≥ 65	37	8,9 [7,9; n. b.] 13 (35,1)	44	2,4 [1,5; 4,3] 25 (56,8)	0,41 [0,20; 0,86]	0,018
Gesamt					Interaktion ^c :	0,027
Diarrhö						
Geschlecht						
männlich	37	n. e. [4,2; n. b.] 11 (29,7)	42	n. e. [4,7; n. b.] 10 (23,8)	1,08 [0,44; 2,61]	0,869
weiblich	13	12,8 [12,8; n. b.] 2 (15,4)	13	1,6 [0,8; n. b.] 7 (53,8)	0,10 [0,01; 0,82]	0,032
Gesamt					Interaktion ^c :	0,035
Nebenwirkungen						
SUEs						
Alter						
< 65	12	23,9 [0,6; n. b.] 5 (41,7)	11	1,0 [0,1; 3,7] 9 (81,8)	0,30 [0,09; 0,97]	0,044
≥ 65	43	4,8 [3,1; n. b.] 25 (58,1)	51	n. e. 16 (31,4)	1,89 [0,999; 3,58]	0,050
Gesamt					Interaktion ^c :	0,002

a. Effekt, KI und p-Wert basieren auf unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechender Wald-Teststatistik

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire –Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

b. Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite 0-100 Punkte

c. Likelihood-Ratio-Test aus Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm; unstratifiziert

Morbidität

Symptomatik erhoben über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Atemnot

Für den Endpunkt Atemnot zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

29.06.2021

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

In Modul 4 A liegen keine Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Atemnot, Appetitverlust und Diarrhö, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität Gesamtüberleben	Median:14,5 vs. 12,1 Monate	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesanituoenesen	HR: 0,93 [0,61; 1,42]; p = 0,740	geringerer Nutzen/Zusatzhutzen ment belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTO	C-QLQ-C30 Symptomskalen – Verschle	echterung um ≥ 10 Punkte)
Erschöpfung	Median: 1,4 vs. 1,4 Monate HR: 1,10 [0,67; 1,80]; p = 0,697	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 8,1 Monate vs. n. e. HR: 0,74 [0,37; 1,50]; p = 0,406	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 2,3 vs. 4,1 Monate HR: 1,33 [0,75; 2,34]; p = 0,327	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Atemnot		
Alter < 65 Jahre	Median: 1,8 Monate vs. n. e. HR: 2,60 [0,67; 10,12]; p = 0,168	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	Median: 8,9 vs. 2,4 Monate HR: 0,41 [0,20; 0,86]; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0.80 \le \mathrm{KI_o} < 0.90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schlaflosigkeit	Median: 9,0 Monate vs. n. e. HR: 0,99 [0,45; 2,17]; p = 0,976	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: 3,9 vs. 6,1 Monate HR: 1,92 [1,04; 3,55] HR: 0,52 [0,28, 0,96] ^c ; p = 0,038	$\begin{split} & Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / \\ & nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen \\ & 0.90 \leq KI_o < 1.00 \\ & geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt^d \end{split}$
Verstopfung	Median: 8,1 Monate vs. n. e. HR: 0,85 [0,45; 1,61]; p = 0,626	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI];	Ableitung des Ausmaßes ^b		
	p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a			
Diarrhö				
Geschlecht				
männlich	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,08 [0,44; 2,61]; p = 0,869	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt		
weiblich	Median: 12,8 vs. 1,6 Monate HR: 0,10 [0,01; 0,82]; p = 0,032	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0.80 \le {\rm KI_o} < 0.90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering		
	The state of the s			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^e			
Gesundheitsbezogen	e Lebensqualität			
Symptomatik (EORTO	C-QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschl	echterung um ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 5,3 vs. 4,1 Monate HR: 0,74 [0,42; 1,30]; p = 0,294	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt		
körperliche Funktion	Median: 3,5 vs. 3,1 Monate HR: 1,09 [0,64; 1,85]; p = 0,748	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt		
Rollenfunktion	Median: 2,0 vs. 1,9 Monate HR: 1,10 [0,65; 1,86]; p = 0,728	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt		
emotionale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,18 [0,55; 2,52]; p = 0,669	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt		
kognitive Funktion	Median: 5,1 vs. 2,2 Monate HR: 0,70 [0,40; 1,25]; p = 0,232	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt		
soziale Funktion	Median: 3,5 vs. 4,4 Monate HR: 1,23 [0,70; 2,17]; p = 0,478	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt		

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs Alter		
< 65 Jahre	Median: 23,9 vs. 1,0 Monate HR: 0,30 [0,09; 0,97]; p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0.90 \le KI_o < 1.00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	Median: 4,8 Monate vs. n. e. HR: 1,89 [0,999; 3,58]; p = 0,050	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	Median: 3,6 vs. 1,1 Monate HR: 0,36 [0,23; 0,58]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0.75,Risiko \geq 5\%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,32 [0,48; 3,63]; p = 0,597	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: -f; p = 0,052	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 3,56 [0,37; 34,19]; p = 0,272	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	Median: 5,6 vs. 0,9 Monate HR: 0,39 [0,23; 0,64]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	Median: n. e. vs. 2,1 Monate HR: 0,13 [0,06; 0,27]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^g	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0.75; Risiko \geq 5 \%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 3,40 [1,08; 10,67] HR: 0,29 [0,09; 0,93] ^c ; p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0.90 \leq KI_o < 1.00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gefäßerkrankungen (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: k. A. ^h ; p = 0,029 Wahrscheinlichkeit. Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

- a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
- b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
- c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
- d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.
- e. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
- f. HR kann mit der verwendeten Methode (Score-Test Verfahren) nicht sinnvoll geschätzt werden (kein Ereignis im Kontrollarm)
- g. Die Ergebnissicherheit wird als hoch angesehen, da die Beobachtung eines derart großen Effekts nicht allein aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen erklärbar ist.
- h. Zugrunde liegendes Modell für die Effektschätzung unklar. Sofern der p-Wert auf der penalisierten Likelihood-Methode basiert (siehe Tabelle 15), ist eine Effektschätzung des HR möglich.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ^a ■ Atemnot □ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ■ Diarrhö □ Geschlecht (Frauen): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	-
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^a SUEs: Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering schwere UEs: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich, darunter Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^a Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering Gefäßerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ^a Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	-
a. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, Behandlungsdauern in den Studienarmen das Hazard Studienverlaufs abbildet. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: un	d Ratio nur etwa die ersten 6 Monate des

In der Gesamtschau zeigen sich für Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes sowohl positive als auch negative Effekte.

Die Vorteile ergeben sich insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen durch einen Hinweis auf einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Darüber hinaus zeigen sich Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen, sowie für einen geringeren Schaden in den Kategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Diesen gegenüber stehen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen den Hinweis auf einen positiven Effekt bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen nicht völlig infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens		
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b		
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der Zusatznutzen besteht ausschließlich gegenüber Carboplatin + Gemeitabin, das vom G-BA als				

b. Der Zusatznutzen besteht ausschließlich gegenüber Carboplatin + Gemcitabin, das vom G-BA als hinreichend geeigneter Komparator bewertet wird (siehe Abschnitt 2.2).

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Urothelkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

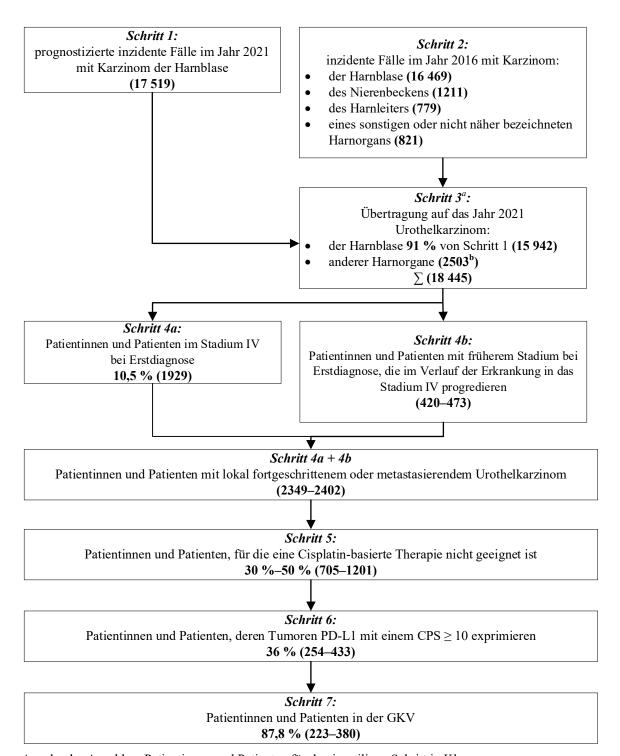
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [2]. Demnach ist Pembrolizumab als Monotherapie angezeigt zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU wurde für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, bislang keine Standardtherapie definiert. Er gibt an, dass bei der beschriebenen Patientengruppe im Vergleich zur Gesamtpopulation mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom ein schlechteres Behandlungsergebnis hinsichtlich des Überlebens beobachtet worden sei. Der pU sieht demnach für diese Patientinnen und Patienten einen hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend detailliert beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

- a. basierend auf den Anteilswerten der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit aller bösartigen Neuerkrankungen der Harnorgane (Schritte 3a1 bis 3a4 sowie Schritt 3b)
- b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU
- CPS: kombinierter positiver Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: prognostizierte Anzahl an neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Harnblase (ICD-10 C67) im Jahr 2021

Den Angaben des pU zufolge wurden basierend auf den Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) die bundesweiten geschlechtsspezifischen Inzidenzraten der bösartigen Neubildung der Harnblase (C67 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) für das Jahr 2021 prognostiziert. Anschließend wurden laut pU die von ihm für das Jahr 2021 vorhergesagten rohen Inzidenzraten (je 100 000 Frauen bzw. Männer: 10,5 bzw. 31,7) mit den vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahlen der Variante G1-L2-W2 (42 257 000 Frauen und 41 219 000 Männer) [24] multipliziert. Der pU schätzt eine Anzahl von 17 519 Neuerkrankungen des Harnblasenkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2021.

Schritt 2: Anzahl an neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Karzinomen der Harnorgane nach Lokalisation (ICD-10 C65-C68) im Jahr 2016

Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Karzinomen anderer Harnorgane entnimmt der pU seinen Angaben nach der Online-Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI [25]. Hiernach seien im Jahr 2016 1211 neu diagnostizierte Fälle mit Nierenbeckenkarzinom (ICD-10 C65), 779 mit Harnleiterkarzinom (ICD-10 C66) und 821 mit einem sonstigen oder nicht näher bezeichneten Karzinom der Harnorgane (ICD-10 C68) aufgetreten. Für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) ist laut pU zudem eine Anzahl von 16 469 Neuerkrankungen [26] zu entnehmen.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane (ICD-10 C65-C68)

Schritt 3a: Berechnung der Anteile bezogen auf das Jahr 2016

Der pU berechnet zunächst die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom an allen Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Harnorgane mit Bezug auf das Jahr 2016 (siehe Schritt 2). Hierbei gewinnt er Angaben zum jeweiligen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom an allen Patientinnen und Patienten mit bösartigen Neuerkrankungen der Harnorgane aus verschiedenen Quellen und berechnet dabei jeweils einen Anteilswert. Da sich laut pU keine getrennten Angaben zum Anteil der Urothelkarzinome an allen Nierenbecken- (ICD-10 C65) oder Harnleiterkarzinomen (ICD-10 C66) finden lassen, betrachtet der pU diese beiden Karzinomarten gemeinsam und addiert die entsprechenden Inzidenzangaben.

Schritt 3a1: Anteil der Urothelkarzinome an Harnblasenkarzinomen

Den Anteil der Urothelkarzinome an allen Harnblasenkarzinomen (ICD-10 C67) entnimmt der pU 7 regionalen Krebsregistern [27-33] und bildet hieraus den Mittelwert (91 %).

Schritt 3a2: Anteil der Urothelkarzinome an Nierenbecken- oder Harnleiterkarzinomen Angaben zum Anteil der Nierenbecken- (ICD-10 C65) oder Harnleiterkarzinome (ICD-10 C66) des Urothels gewinnt der pU aus 2 Studien: In dem Projekt RARECARE [34] wurden

europaweite epidemiologische Maße aus Krebsregistern zu seltenen urogenitalen Krebserkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose in den Jahren 1995 bis 2002 erhoben. Hieraus entnimmt der pU einen Anteil von 92,33 %. In einer weiteren Studie, die in den Jahren 1990 bis 2004 in den USA durchgeführt wurde, ergibt sich ein Anteil von 96,62 % [35]. Der pU berechnet aus beiden Studienangaben den nach Studiengröße gewichteten Mittelwert (92,37 %).

Schritt 3a3: Anteil der Urothelkarzinome an sonstigen oder nicht näher bezeichneten Harnorgankarzinomen

Schließlich entnimmt der pU Angaben zum Anteil der Urothelkarzinome an Karzinomen sonstiger oder nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) ebenfalls aus 2 Studien: Eine zwischen 1973 und 2002 durchgeführte epidemiologische Studie aus den USA [36] lässt auf einen Anteil von 54,98 % schließen, aus der Publikation zum Projekt RARECARE entnimmt der pU einen Anteil von 65,68 % [34]. Der pU berechnet auch hier den nach Studiengröße gewichteten Mittelwert (62,76 %).

Schritt 3a4: prozentualer Anteil an den verschiedenen Harnorganen an allen Urothelkarzinomen

Im nächsten Rechenschritt ermittelt der pU – auf Grundlage der in Schritt 2 ausgewiesenen Anzahlen der Neuerkrankungen sowie der Anteilswerte aus Schritt 3a1 bis 3a3 – die prozentuale Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der verschiedenen Harnorgane bezogen auf alle Urothelkarzinome. Es ergeben sich 86,43 % Urothelkarzinome der Harnblase (ICD-10 C67), 10,6 % Urothelkarzinome des Nierenbeckens (ICD-10 C65) oder des Harnleiters (ICD-10 C66) und 2,97 % Urothelkarzinome sonstiger oder nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) für das Jahr 2016.

Schritt 3b: Übertragung der Anteile auf das Jahr 2021

Diese prozentuale Verteilung überträgt der pU auf die für das Jahr 2021 prognostizierte Inzidenz für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67: 17 519, siehe Schritt 1). Der pU nimmt an, dass 91 % aller Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinomen ein Urothelkarzinom aufweisen (siehe Schritt 3a1) und errechnet so 15 942 (= 17 519 × 91 %) Patientinnen und Patienten. Basierend auf Schritt 3a4 geht der pU davon aus, dass die Urothelkarzinome der Harnblase (ICD-10 C67) einen Anteil von 86,43 % an allen Urothelkarzinomen ausmachen und nimmt somit an, dass die errechneten 15 942 Patientinnen und Patienten 86,43 % aller Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom darstellen. Entsprechend ergibt sich ein Anteil von 13,57 % Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinomen anderer Harnorgane (ICD-10 C65, C66, C68), die der pU hinzuaddiert. Hierdurch ermittelt der pU insgesamt 18 445 (= 15 942 ÷ 86,43 %) Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom (ICD-10 C65 bis C68) im Jahr 2021.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom

Der pU nimmt an, dass für die Zielpopulation von Pembrolizumab lediglich Patientinnen und Patienten mit einem metastasierenden Urothelkarzinom im Stadium IV nach Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) infrage kommen. Um die entsprechende Patientenzahl zu bestimmen, zieht der pU Angaben zur Stadienverteilung des Harnblasenkarzinoms heran und überträgt diese auf die zuvor ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Urothelkarzinom.

Schritt 4a: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose

Angaben zur Stadienverteilung des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) bei Diagnosestellung gewinnt der pU aus Auswertungen von 5 regionalen Krebsregistern [28,29,32,33,37]. Der pU führt aus, dass gemäß der ICD-10-Klassifikation In-situ-Tumore (Tis) und nicht invasive papilläre Tumore (Ta) der Harnblase nicht als bösartig klassifiziert werden und demnach in den Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms nicht enthalten sind. Bei der Berechnung der prozentualen Anteile der Stadien wurden Patientinnen und Patienten im Stadium 0 daher nicht berücksichtigt. Dafür ermittelt der pU in den Fällen, in denen die Krebsregister Anteilswerte zu Stadium 0 ausweisen, eine gewichtete Verteilung für die Stadien I bis IV sowie unbekanntem Tumorstadium, indem er die Fallzahlen der entsprechenden Stadien auf die kumulierte Fallzahl abzüglich Stadium 0 überträgt. Auf Basis aller verwendeten Krebsregister bildet der pU darauffolgend jeweils den Mittelwert pro Stadium nach UICC (Stadium I: 10,6 %, Stadium II: 7,8 %, Stadium III: 5,6 %, Stadium IV: 10,5 %). Zudem ergibt sich ein mittlerer Anteilswert von 65,6 % für Patientinnen und Patienten ohne Angaben zu einem bestimmten Stadium.

Den Anteil von 10,5 % in Stadium IV nach UICC überträgt der pU auf die ermittelte Anzahl in Schritt 3b. Es ergeben sich 1929 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV bei Erstdiagnose.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und deren Erkrankung ins Stadium IV fortschreitet

Zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose bereits eine Erkrankung im Stadium IV nach UICC aufweisen, berechnet der pU die Anzahl derjenigen, deren Erkrankung in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und trotz Therapie ins Stadium IV fortgeschritten ist. Dazu prognostiziert der pU zunächst die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für das Jahr 2020 analog zu seinem Vorgehen in Schritt 1. Der pU veranschlagt demnach 17 436 Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom für das Jahr 2020, wovon sich 1848 im Stadium I (10,6 %) und – nach eigener Berechnung auf Basis der Angaben des pU – 2336 in Stadium II oder III (13,4 %) nach UICC (siehe Schritt 4a) befinden.

Der pU nimmt an, dass bei allen Patientinnen und Patienten im Stadium I nach UICC zunächst eine transurethrale Resektion (TUR) durchgeführt wird. Im Anschluss daran nimmt der pU an,

dass der Tumor bei 1 % bis 17 % der Patientinnen und Patienten ins muskelinvasive Stadium II oder III fortschreitet. Angaben hierzu entnimmt er einer Auswertung, in der die Daten mehrerer europäischer Phase-III-Studien zur Wirksamkeit prophylaktischer Behandlungen bei Patientinnen und Patienten mit Blasenkrebs in den Tumor-Lymphknoten-Metastasen(TNM)-Stadien Ta, T1 und Tis nach TUR ausgewertet wurden [38]. Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die jeweiligen Studien erfolgte in den Jahren 1979 bis 1989.

Bei allen Patientinnen und Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (Stadium II oder III nach UICC) nimmt der pU weiterhin an, dass alle eine radikale Zystektomie erhalten. Den Anteil derjenigen, deren Tumor nach radikaler Zystektomie progrediert, entnimmt der pU einer deutschen retrospektiven Studie zu Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase [39], die zwischen 1986 und 2003 eine radikale Zystektomie erhielten. Bei 17,9 % der Patientinnen und Patienten traten nach der Operation Fernmetastasen auf (mediane Zeit zur Metastasierung 12 Monate) und damit ein Fortschreiten der Erkrankung ins Stadium IV nach UICC.

Der pU errechnet auf diese Weise 420 ([$1848 \times 1 \% + 2336$] $\times 17,9 \%$) bis 473 ([$1848 \times 17 \% + 2336$] $\times 17,9 \%$) Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom, die innerhalb eines Jahres aus den Stadien I bis III in das Stadium IV progredieren und addiert diese Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV (Schritt 4a + Schritt 4b).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist

Der pU gibt an, dass für ca. 30 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Cisplatin nicht geeignet ist. Angaben hierzu entnimmt er einer amerikanischen Registerstudie, in der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase nach einer Operation in den Jahren 1990 bis 2005 eingeschlossen wurden [40]. Hierbei wurde als einziges Kriterium dafür, ob eine cisplatinbasierte Therapie für Patientinnen und Patienten geeignet ist oder nicht, eine eingeschränkte Nierenfunktion betrachtet, operationalisiert durch eine Kreatininclearance < 60 ml/min. Die Anteilsspanne ergibt sich durch die Anwendung verschiedener Berechnungsmethoden für die Bestimmung der Nierenfunktion (Formel nach Cockroft-Gault beziehungsweise Jelliffe).

Der pU multipliziert die oben angegebene Spanne mit dem Ergebnis aus Schritt 4.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren

Basierend auf den 3 Studien KEYNOTE 045, KEYNOTE 052 und KEYNOTE 361 veranschlagt der pU einen mittleren Anteilswert von 36 % und multipliziert diesen mit dem Ergebnis aus Schritt 5.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % ermittelt der pU eine Anzahl von 223 bis 380 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Es entspricht methodisch im Wesentlichen seinem Vorgehen im Dossier aus dem Jahr 2018 zu Pembrolizumab im gleichen Anwendungsgebiet [41]. Dementsprechend gelten die in der dazugehörigen Dossierbewertung [8] als kritisch erachteten Aspekte auch für die aktuelle Herleitung der Patientenzahlen. Das methodische Vorgehen des pU führt dazu, dass für die von ihm angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – bei bestehenden Unsicherheiten – insgesamt von einer Unterschätzung auszugehen ist. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden beschrieben.

Zu Schritt 1 und Schritt 4b

Die vom pU prognostizierten Inzidenzraten des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für die Jahre 2020 bis 2026 lassen sich zwar anhand der Angaben in Modul 3 A des Dossiers nicht vollständig nachvollziehen. Seine Schätzungen für die Jahre 2020 und 2021 (17 436 bzw. 17 519 Neuerkrankungen) liegen jedoch in einer vergleichbaren Größenordnung wie die vom RKI für das Jahr 2020 prognostizierte Anzahl von 17 300 Neuerkrankungen des Harnblasenkarzinoms in Deutschland (4500 Frauen und 12 800 Männer [26]).

Zu Schritt 4

Der pU nimmt an, dass sich Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom [2] im Stadium IV nach UICC-Klassifikation befinden. Hieraus ergibt sich eine Unterschätzung, da für das lokal fortgeschrittene Stadium auch frühere Stadien als lediglich Stadium IV zu berücksichtigen sind.

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) der Stadien I bis IV nach UICC gewinnt der pU aus Auswertungen von 5 regionalen Krebsregistern [28,29,32,33,37], deren Stadienverteilung teilweise stark voneinander abweicht. Für einen überregionalen Abgleich ergibt sich nach eigener Berechnung auf Basis der Angaben des RKI [26] für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) folgende Verteilung der Krankheitsstadien nach UICC bei Erstdiagnose: Stadium I: 15 %, Stadium II: 11 %, Stadium III: 7 %, Stadium IV: 10 % sowie unbekanntes Stadium: 57 % (Berechnung basiert auf einer Gewichtung nach Geschlecht). Somit liegt die vom pU ermittelte Stadienverteilung im Abgleich in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

Jedoch ist anzumerken, dass die vom pU herangezogenen Quellen einen hohen Anteil an Fällen mit unbekanntem Tumorstadium enthalten, z. B. die Krebsregister Hessen (72,6 %) [29] und Rheinland-Pfalz (60 %) [32]. Dies führt zur Unsicherheit der angegebenen Anteile. Diese Fälle

wurden in der vom pU zugrunde gelegten Verteilung berücksichtigt. Es ist zu beachten, dass sich eine abweichende Verteilung ergibt, wenn Fälle mit unbekanntem Stadium oder auch Death-Certificate-Only(DCO)-Fälle (Fälle, die nur über Todesbescheinigungen identifiziert wurden) ausgeschlossen werden. Durch die Angabe einer Spanne für das relevante Stadium mithilfe von Auswertungen, die zum einen die Fälle mit unbekanntem Stadium umfassen und zum anderen diese Fälle ausschließen, könnte in diesem Berechnungsschritt der Unsicherheit besser Rechnung getragen werden.

Schritt 4b bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und deren Erkrankung ins Stadium IV fortschreitet. Für die Berechnung berücksichtigt der pU ausschließlich Auswertungen zum Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67), was zur Unschärfe führt.

Zudem ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass Patientinnen und Patienten, deren Tumor zunächst nicht invasiv ist und mit einem anderen ICD-Code codiert wird (ICD D09.0 für In-situ-Tumoren der Harnblase sowie ICD D41.4 für Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens der Harnblase), einen Progress zu einer invasiven Form des Tumors erleiden können. Es bleibt unklar, ob mit den herangezogenen Daten sämtliche dieser Patientinnen und Patienten bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt sind.

Zu Schritt 5

Der vom pU angesetzte Anteil von 30 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Cisplatin ungeeignet ist, ist mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere darin begründet, dass in der herangezogenen Studie [40] als einziges Kriterium dafür die Nierenfunktion betrachtet wurde. Hieraus ergibt sich tendenziell eine Unterschätzung. Der deutschen S3-Leitlinie [18] sind einschließlich der Nierenfunktion insgesamt 5 Kriterien zu entnehmen − mit der Empfehlung, dass Patientinnen und Patienten, die zumindest 1 dieser Kriterien erfüllen, nicht mit cisplatinbasierter Chemotherapie behandelt werden sollten. Darunter fallen beispielsweise ein World Health Organization (WHO) oder ECOG-PS von ≥ 2 sowie eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse > III [18]. Darüber hinaus sind Kontraindikationen von Cisplatin gemäß Fachinformation, u. a. bei Vorliegen einer Myelosuppression, zu beachten [42].

Zu Schritt 6

Der Anteilswert von 36 % zur Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, ist mit Unsicherheit versehen, da dieser Wert sich ausschließlich auf die Studien KEYNOTE 045, KEYNOTE 052 und KEYNOTE 361 von Pembrolizumab bezieht. Unklar ist, weshalb der im vorliegenden Verfahren zusätzlich herangezogene Anteilswert der Studie KEYNOTE 361 (47,2 %) abweichend höher liegt als die Anteilswerte der 2 bisherigen Studien KEYNOTE 045 und KEYNOTE 052 (31,2 % und 29,7 %), die im Dossier aus dem Jahr 2018 zu Pembrolizumab im gleichen Anwendungsgebiet [8,41] angeführt wurden. Hierbei ist fraglich, inwieweit die abweichenden Anteilswerte u. a. auf die Selektivität der Studienpopulation zurückzuführen ist.

Vergleich mit Patientenzahlen aus dem früheren Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet

Im Dossier aus dem Jahr 2018 zu Pembrolizumab im gleichen Anwendungsgebiet [8,41] hat der pU für die GKV-Zielpopulation eine Spanne (243 bis 424 Patientinnen und Patienten) hergeleitet, die etwas höher als die Spanne im aktuellen Dossier (223 bis 380 Patientinnen und Patienten), aber insgesamt in vergleichbarer Größenordnung liegt.

Abweichungen zwischen den Vorgehensweisen in den beiden Nutzenbewertungsverfahren zeigen sich insbesondere durch

- eine für das Jahr 2021 im Vergleich zum Jahr 2018 vom pU höher prognostizierte Anzahl an Harnblasenkarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland (17 519 gegenüber 16 600 Patientinnen und Patienten), die allerdings in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Prognose des RKI für das Jahr 2020 liegt und
- abweichende Mittelwerte basierend auf quantitativ mehr und teilweise aktuelleren Datenquellen für Anteilswerte des Urothelkarzinoms an der Gesamtheit aller Harnblasenkarzinome (91 % gegenüber 93,82 %), der Stadien I bis IV nach UICC bei Erstdiagnose (z. B. Stadium I: 10,6 % gegenüber 29,8 %) sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren (36 % gegenüber 30 %).

Obwohl die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf einer im Vergleich zum früheren Verfahren breiteren und aktualisierten Datenbasis beruht, stellt sie aufgrund des gleichen methodischen Vorgehens des pU keine bessere Schätzung dar. Es ist davon auszugehen, dass sowohl die damaligen als auch die aktuellen Patientenzahlen Unterschätzungen darstellen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet für die nächsten 5 Jahre, dass die Inzidenz und Prävalenz für das Harnblasenkarzinom auf einem konstanten Niveau bleibt. Er geht zudem davon aus, dass diese Entwicklung für die Gesamtheit der Urothelkarzinome zu erwarten ist.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

• eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Der pU wählt hier die Kombinationstherapie Carboplatin + Gemcitabin. Die Angaben des pU werden dargestellt und bewertet, da diese Kombinationstherapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß den Fachinformationen [13,14] zwar nicht zugelassen, jedoch voraussichtlich zukünftig (siehe nächster Absatz) verordnungsfähig ist [19].

Für die vorliegende Bewertung wird das vom pU für Carboplatin + Gemcitabin angegebene Behandlungsprotokoll mit den Angaben im Beschluss des G-BA über eine Änderung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) [19] abgeglichen. Die Veröffentlichung der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie mit Beschlussdatum vom 20.05.2021 erfolgte nach Einreichung des Dossiers. Es ist zu beachten, dass zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Dossierbewertung der Beschluss des G-BA dem Bundesministerium für Gesundheit zur Prüfung gemäß § 94 SGB V (Wirksamwerden der Richtlinien) vorliegt.

Das nicht zugelassene Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation) der Kombinationstherapie Carboplatin + Gemcitabin gemäß dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie [19] lautet: Erste systemische Chemotherapie des inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zum Behandlungsmodus der aufgeführten Wirkstoffe entsprechen der Fachinformation von Pembrolizumab [2] sowie dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie [19].

Da in den Fachinformationen [2,13,14] keine maximale Behandlungsdauer (für das vorliegende Anwendungsgebiet) quantifiziert ist, legt der pU rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde. Dies ist für Pembrolizumab plausibel. Für Carboplatin + Gemcitabin sollte die Behandlung gemäß dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie [19] bis zum Erreichen einer kompletten Remission durchgeführt werden, wobei danach noch 2 Zyklen verabreicht und die Behandlung dann unterbrochen werden sollte. In der Regel werden 4 bis 6 Zyklen verabreicht [19]. Demnach ist von einer kürzeren Behandlungsdauer (entsprechend einer geringeren Anzahl an Behandlungstagen) der Kombinationstherapie auszugehen als die jeweils vom pU veranschlagten 17,4 Zyklen für Carboplatin und Gemcitabin.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch je Behandlung entsprechen der Fachinformation von Pembrolizumab [2] sowie dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie [19].

Für Carboplatin gibt der pU an, die Dosis werde anhand der Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bestimmt. Die Berechnung der Dosis

anhand der Calvert-Formel sowie die dafür vom pU veranschlagte Area under the Curve (AUC) von 4,5 mg/ml × min sind dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie [19] zu entnehmen. Zur Bestimmung des Verbrauchs von Carboplatin nimmt der pU zudem eine durchschnittliche GFR von 60 ml/min an und berechnet so eine Dosis pro Gabe von 382,5 mg.

Der Verbrauch von Gemcitabin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [19]. Der pU legt für seine Berechnungen die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [43] zugrunde. Er veranschlagt eine Dosierung von 1000 mg/m² KOF [19] und berechnet so eine Dosis pro Gabe von 1900 mg.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab, Carboplatin und Gemcitabin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2021 wieder.

Es ist darauf hinzuweisen, dass der Hersteller des vom pU veranschlagten Präparats für Gemcitabin nicht in dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie unter den pharmazeutischen Unternehmen aufgeführt ist, die einem bestimmungsgemäßen Gebrauch ihrer Arzneimittel im Rahmen dieser Off-Label Indikation zugestimmt haben. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf die Kostenberechnung, da Präparate anderer in dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie genannter Hersteller identische Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte aufweisen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar. Für alle Wirkstoffe veranschlagt der pU je Behandlung Kosten für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten. Dies ist für Pembrolizumab und Gemcitabin nachvollziehbar [2,19]. Für Carboplatin ist dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie allerdings eine Infusionsdauer von 1 Stunde zu entnehmen [19], sodass demnach Kosten für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten veranschlagt werden können.

Gemäß den Fachinformationen und dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie fallen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt, wie beispielsweise die Überwachung der Leber- und Schilddrüsenfunktion für Pembrolizumab [2] sowie Blutbildkontrollen für Carboplatin + Gemcitabin [13,14,19].

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe gibt der pU korrekt für die von ihm veranschlagte Anzahl an Behandlungen an.

Wird für Carboplatin und Gemcitabin eine geringere Anzahl an Behandlungen veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.1), so fallen entsprechend niedrigere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Hilfstaxe an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Pembrolizumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 100 368,69 € bis 101 071,21 €. Sie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar. Es ist zu beachten, dass die Untergrenze der angegebenen Jahrestherapiekosten bei Summierung der einzelnen Kostenpositionen geringfügig von den Angaben des pU abweichen.

Für Carboplatin + Gemcitabin beinhalten die vom pU in Höhe von 14 760,07 € angegebenen Jahrestherapiekosten ebenfalls Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Wird für Carboplatin und Gemcitabin eine geringere Anzahl an Behandlungen veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.1), so ergeben sich entsprechend niedrigere Arzneimittelkosten sowie niedrigere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind – unter Berücksichtigung der vom pU veranschlagten Anzahl an Behandlungen – weitgehend nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert Aspekte zu Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen. Er listet zudem Kontraindikationen gemäß Fachinformation [2] auf, wobei er aufgrund dessen keine wesentliche Einschränkung des Umfangs der Zielpopulation annimmt. Der pU erläutert, dass die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab nur schwer vorherzusagen sei, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten könne eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab derzeit nicht erfolgen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

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

Tabelle 21: 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
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	223–380	Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen.

a. Angabe des pU

CPS: kombinierter positiver Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

b. Der Zusatznutzen besteht ausschließlich gegenüber Carboplatin + Gemcitabin, das vom G-BA als hinreichend geeigneter Komparator bewertet wird (siehe Abschnitt 2.2).

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

29.06.2021

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittel- kosten in ۻ	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	99 706,18	64,82– 129,63	617,70– 1235,40	100 368,69– 101 071,21	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar. Während sich die einzelnen Kostenpositionen des pU rechnerisch nachvollziehen lassen, weicht die Untergrenze der angegebenen Jahrestherapiekosten bei Summierung der einzelnen Kostenpositionen geringfügig von den Angaben des pU ab.
Eine Chemotherapie	nach Maßgabe des Arztes:					
Carboplatin + Gemcitabin ^b	siehe oben	10 142,98	388,89	4228,20	14 760,07	Wird für Carboplatin und Gemcitabin eine geringere Anzahl an Behandlungen veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.1), so ergeben sich entsprechend niedrigere Arzneimittelkosten sowie niedrigere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind – unter Berücksichtigung der von ihm veranschlagten Anzahl an Behandlungen – weitgehend nachvollziehbar.

a. Angaben des pU

CPS: kombinierter positiver Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

b. Das nicht zugelassene Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation) der Kombinationstherapie gemäß dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie [19] lautet: Erste systemische Chemotherapie des inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt.

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

"Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Zur Selektion von Patienten mit zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom für eine Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie wird eine Untersuchung der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests empfohlen.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten zur Verfügung gestellt.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24 Monaten behandelt werden.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei irARs aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender irARs beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden.

Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen ir ARs zu ermöglichen."

5 Literatur

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

- 1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (Urothelkarzinom) [online]. 2018 [Zugriff: 20.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3440/2018-08-02 AM-RL-XII Pembrolizumab Veranlassung-erneute-NB D-311.pdf.
- 2. MSD Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 31.03.2021]. URL: https://www.fachinfo.de.
- 3. European Medicines Agency. EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer; data show lower survival in some patients with low levels of cancer protein PD-L1 [online]. 2018 [Zugriff: 19.05.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer_en.pdf.
- 4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (Urothelkarzinom) [online]. 2018 [Zugriff: 19.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5173/2018-08-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_Veranlassung-erneute-NB-D-311_TrG.pdf.
- 5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) [online]. 2019 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3811/2019-06-20 AM-RL-XII Pembrolizumab D-424 BAnz.pdf.
- 6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (Urothelkarzinom) [online]. 2020 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6401/2020-03-05 AM-RL-XII Pembrolizumab D-424 TrG.pdf.

- 7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (Urothelkarzinom) [online]. 2020 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4192/2020-03-05_AM-RL-XII Pembrolizumab D-424 BAnz.pdf.
- 8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 20.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-89 pembrolizumab nutzenbewertung-35a-sgb-v v1-0.pdf.
- 9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) [online]. 2019 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5788/2019-06-20 AM-RL-XII Pembrolizumab D-424 TrG.pdf.
- 10. 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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.
- 11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.
- 12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 20.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-46_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
- 13. Hexal. Gemcitabin HEXAL 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 31.03.2021]. URL: https://www.fachinfo.de.
- 14. Fresenius Kabi. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 01.04.2021]. URL: https://www.fachinfo.de.
- 15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, CPS ≥ 10, Erstlinie); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/672/#zweckmaessige-vergleichstherapie].
- 16. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361) [online]. 2021 [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853305.

- 17. Merck Sharp & Dohme. A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma [online]. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2015-005731-41.
- 18. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms [online]. 2020 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038OL1_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04.pdf.
- 19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt [online]. 2021 [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4850/2021-05-20_AM-RL-VI_Carboplatin-Gemcitabin-Urothelkarzinom.pdf.
- 20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden version-6-0.pdf.
- 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0 v1-0.pdf.
- 22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97 atezolizumab nutzenbewertung-35a-sgb-v v1-0.pdf.
- 23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung: Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 19.05.2021]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-der-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-des-iqwig-am-5-november-2020-derzeit-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden.

- 24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060; Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf? blob=publicationFile.
- 25. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage stufel node.html.
- 26. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/kid 2019/krebs in deutschland 2019.pdf? blob=publicationFile.
- 27. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2016 [online]. 2019 [Zugriff: 20.11.2020]. URL: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/J ahresbericht di 2016 Druckversion 17.02.2020.pdf.
- 28. Bremer Krebsregister. Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 2011. 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters [online]. 2014 [Zugriff: 24.10.2018]. URL: <a href="http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberi
- 29. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017 Inzidenzund Mortalitätsdaten 2013 [online]. 2017 [Zugriff: 20.11.2020]. URL: https://hessisches-krebsbericht_2017.pdf.
- 30. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht des Bayerischen Krebsregisters Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014 [online]. 2020 [Zugriff: 27.11.2020]. URL:
- https://www.lgl.bayern.de/publikationen/gesundheit/doc/lgl_jahresbericht_krebsregister_2018_.pdf.
- 31. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachen, Klinisches Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen Jahresbericht 2019 mit Datenreport 2016 [online]. 2019 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: https://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2019 mit Datenreport 2016/EKN-KKN%20Jahresbericht%202019%20Gesamt.pdf.
- 32. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/21 [online]. 2020 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2020/KRB2020_Web.pdf.

- 33. Institut für Krebsepidemiologie. Krebs in Schleswig-Holstein Band 11 Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014 [online]. 2017 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: https://www.krebsregister-sh.de/download/1792/.
- 34. Visser O, Adolfsson J, Rossi S et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. Eur J Cancer 2012; 48(4): 456-464. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.031.
- 35. Busby JE, Brown GA, Tamboli P et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: A single-center experience. Urology 2006; 67(3): 518-523. https://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2005.09.010.
- 36. Swartz MA, Porter MP, Lin DW et al. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. Urology 2006; 68(6): 1164-1168. https://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2006.08.1057.
- 37. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters Jahresbericht. 2015 [online]. 2015 [Zugriff: 0.12.2020]. URL: https://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte/.
- 38. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. Eur Urol 2006; 49(3): 466-465. https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031.
- 39. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC et al. Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Results of a Surgery Only Series in the Neobladder Era. J Urol 2006; 176(2): 486-492. https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.038.
- 40. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ 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. https://dx.doi.org/10.1002/cncr.22031.
- 41. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/424/#dossier.
- 42. TEVA. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2017 [Zugriff: 15.04.2021]. URL: https://www.fachinfo.de/.
- 43. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus Fragen zur Gesundheit Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?_blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Mortalität

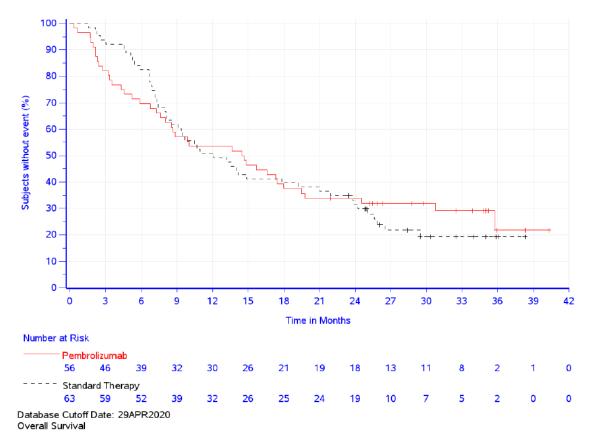


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

A.2 Morbidität

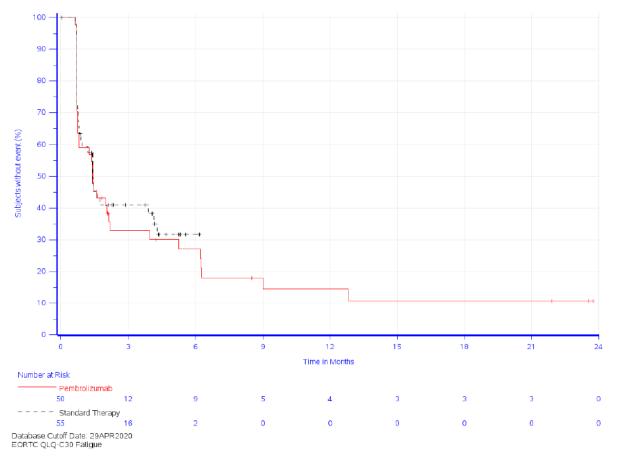


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erschöpfung (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

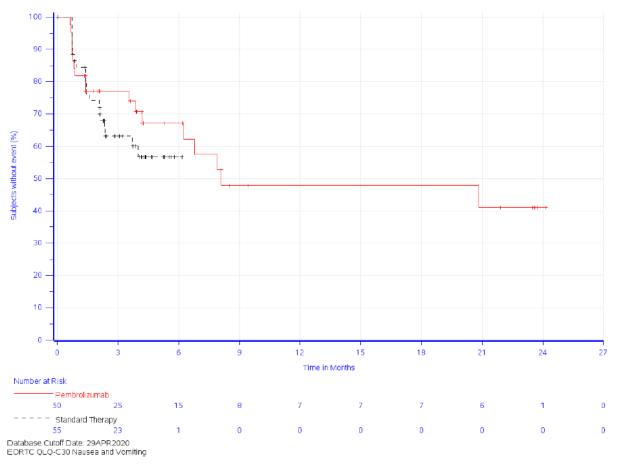


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

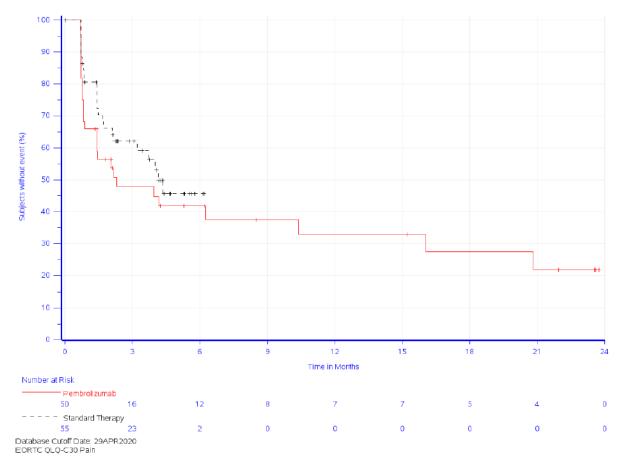


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

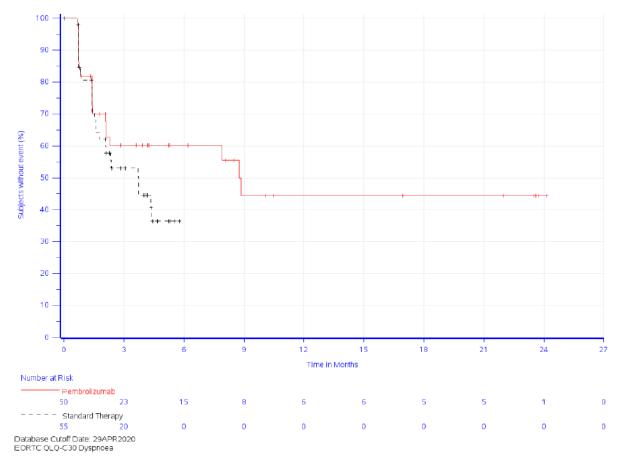


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Atemnot (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

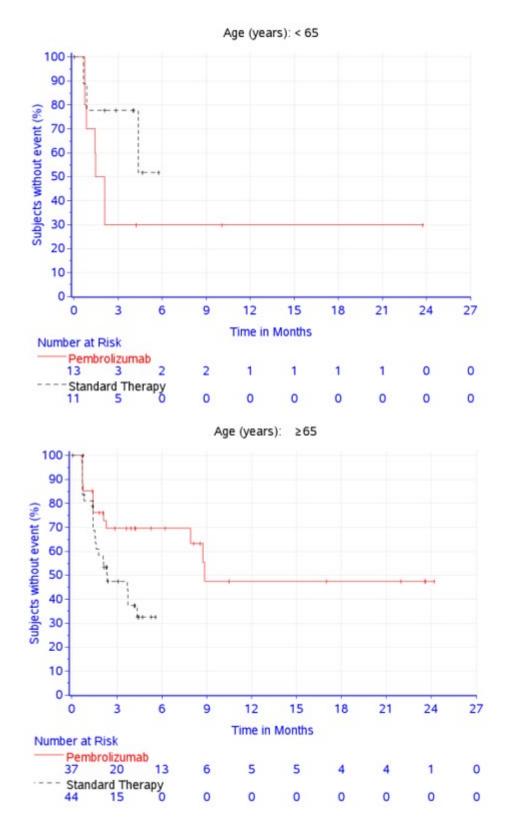


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Atemnot (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Effektmodifikation Alter, Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

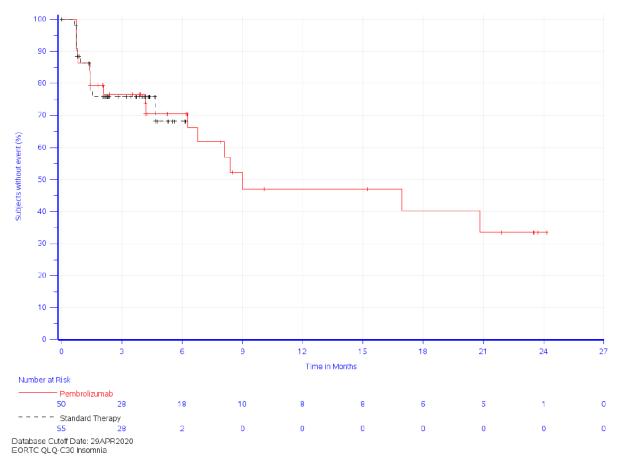


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

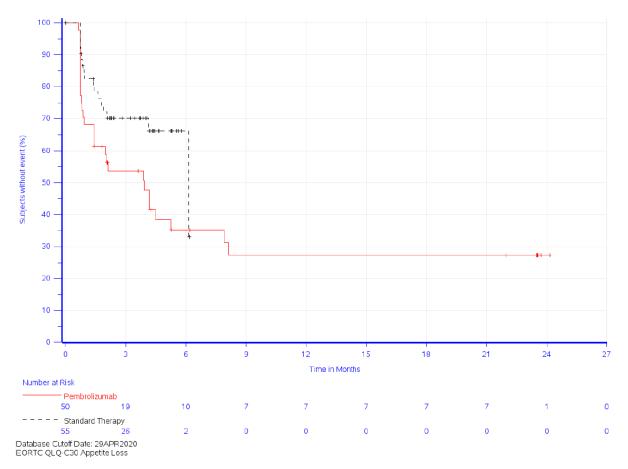


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

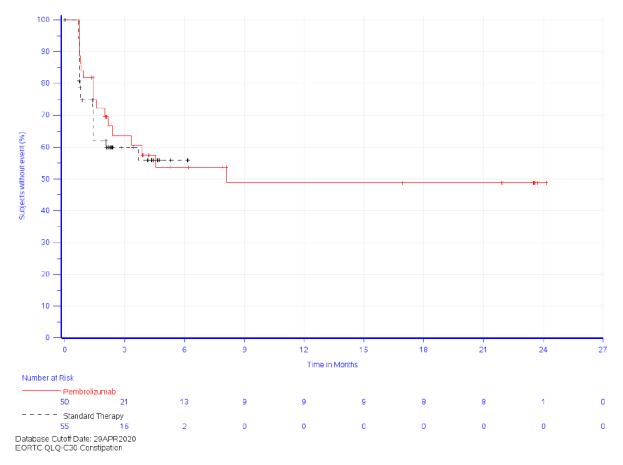


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

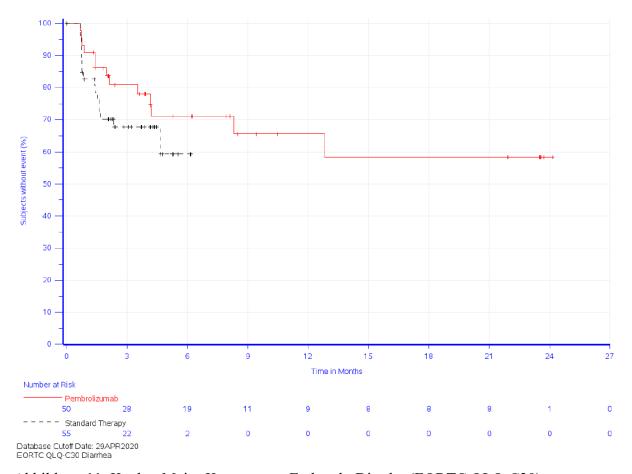


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

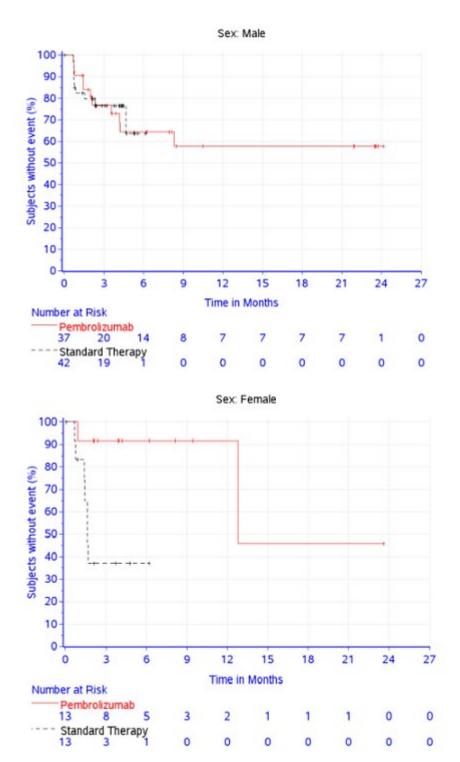


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Effektmodifikation Geschlecht, Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

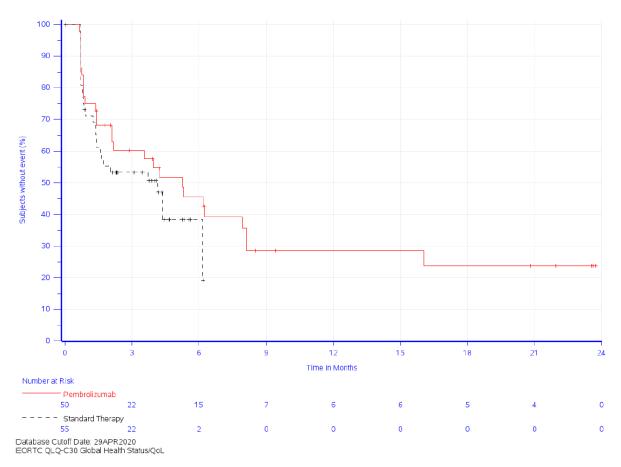


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

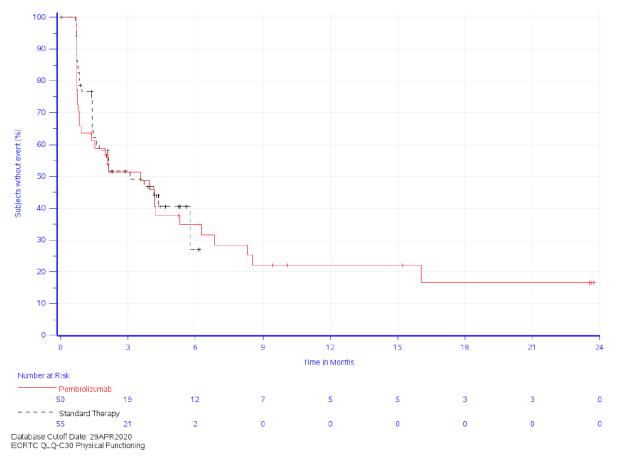


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

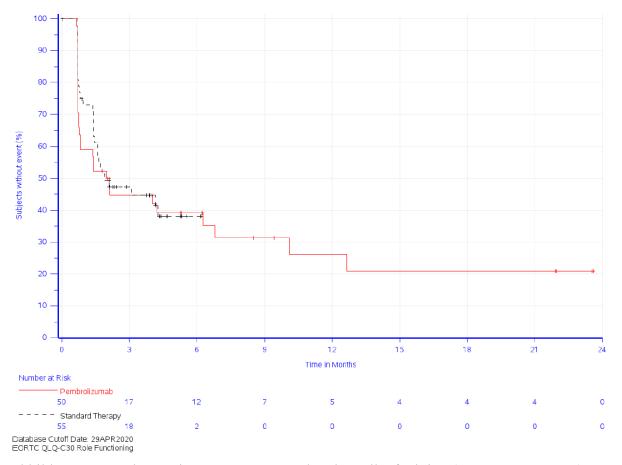


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

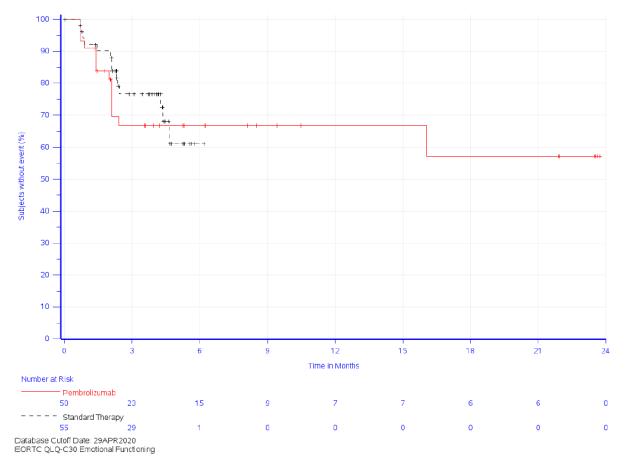


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

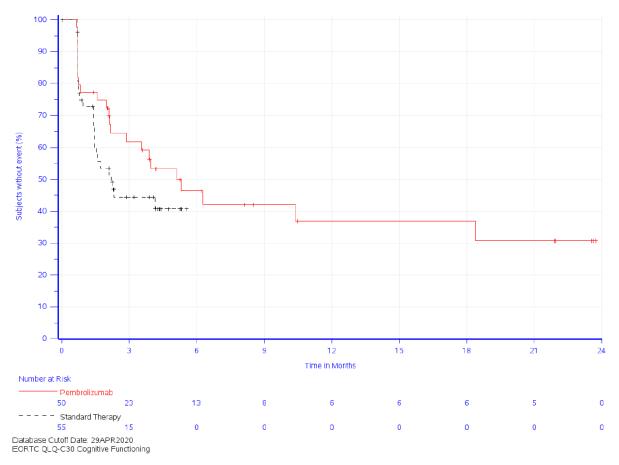


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

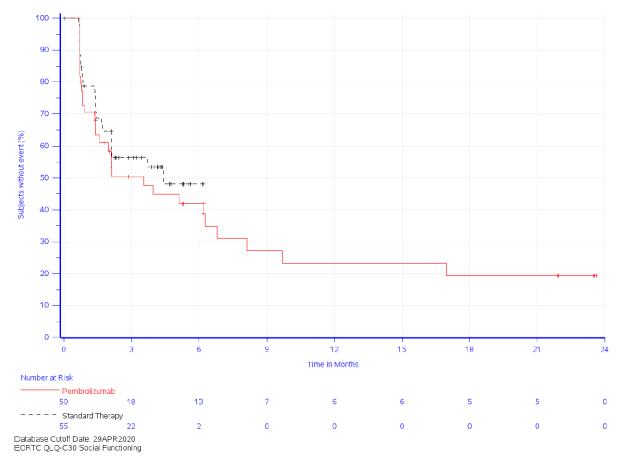


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

A.4 Nebenwirkungen

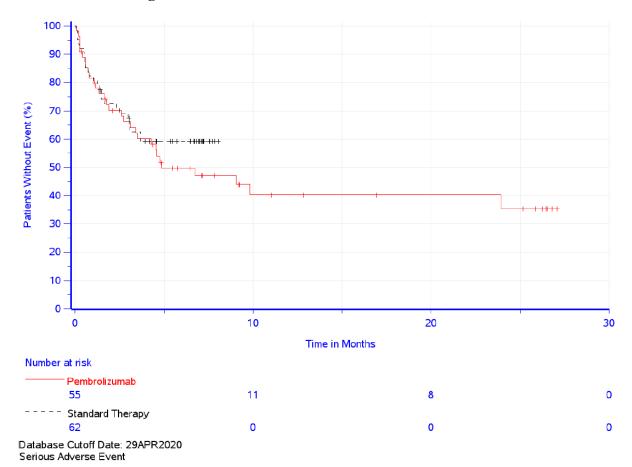


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

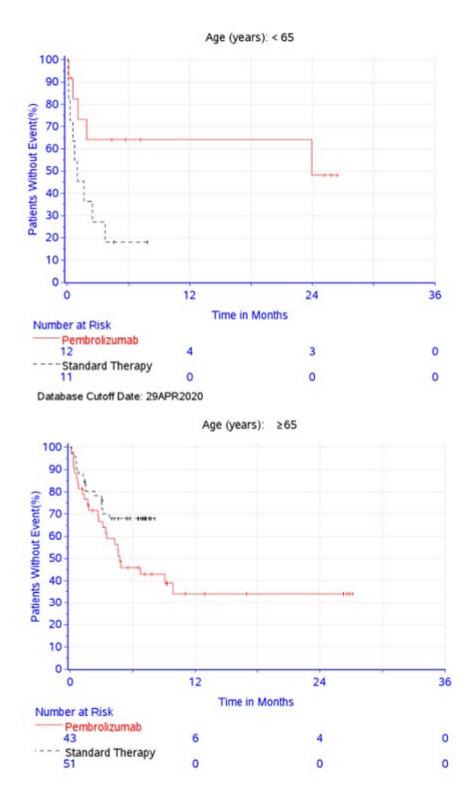


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Effektmodifikation Alter, Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

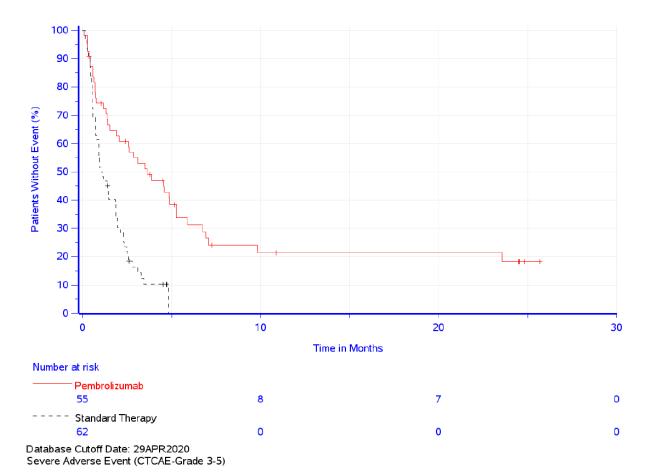


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3, Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

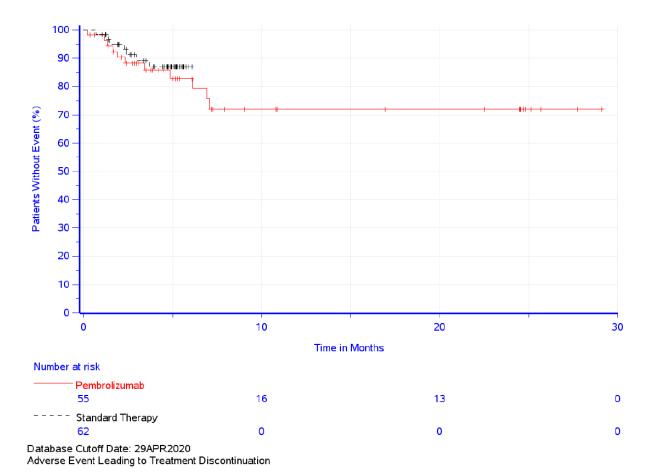


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

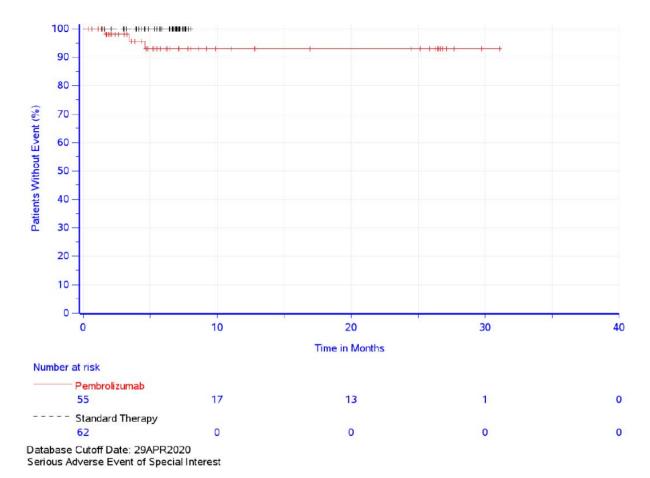


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs (Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

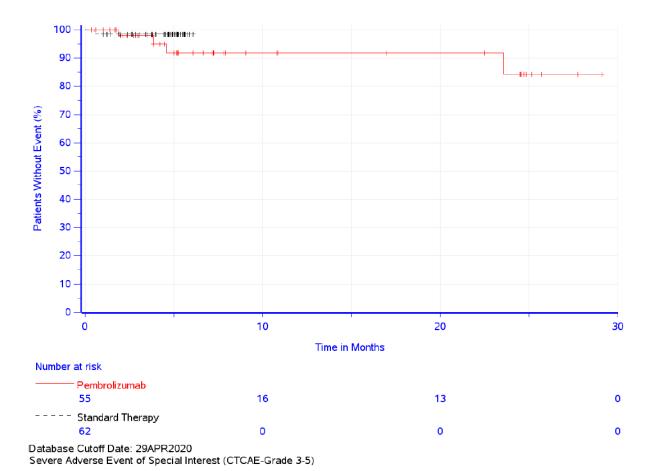


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3, Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

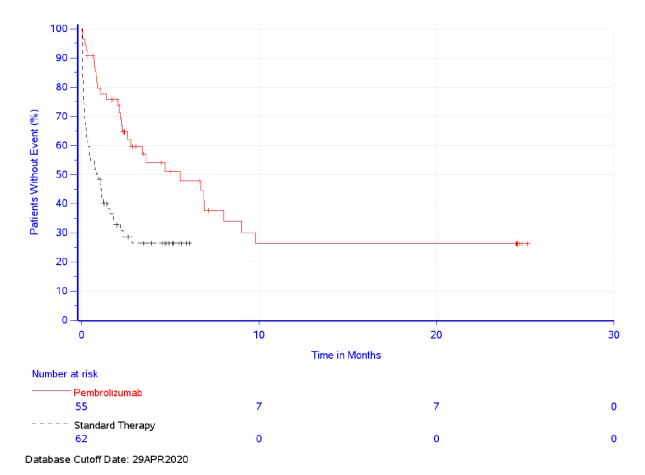


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

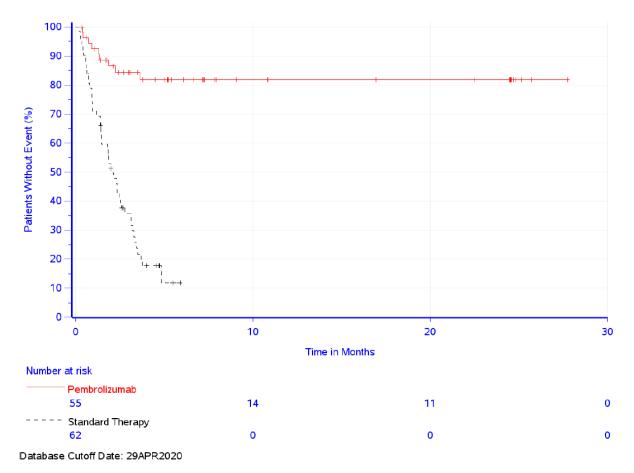


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

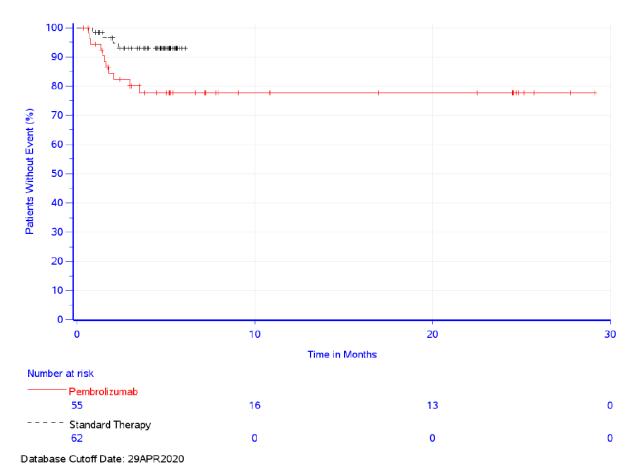


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

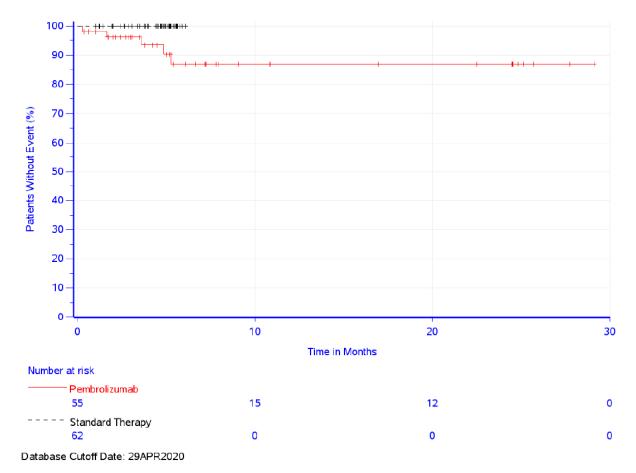


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Studie KEYNOTE 361, Datenschnitt vom 29.04.2020)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens
 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)				
SOC ^b PT ^b	Pembrolizumab N = 55	Carboplatin + Gemcitabin N = 62			
KEYNOTE 361					
Gesamtrate UEs	53 (96,4)	62 (100,0)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (38,2)	55 (88,7)			
Anaemie	21 (38,2)	49 (79,0)			
Neutropenie	0 (0)	27 (43,5)			
Thrombozytopenie	1 (1,8)	19 (30,6)			
Herzerkrankungen	6 (10,9)	4 (6,5)			
Endokrine Erkrankungen	10 (18,2)	0 (0)			
Hypothyreose	8 (14,5)	0 (0)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (54,5)	44 (71,0)			
Verstopfung	13 (23,6)	17 (27,4)			
Diarrhoe	12 (21,8)	17 (27,4)			
Uebelkeit	7 (12,7)	18 (29,0)			
Erbrechen	6 (10,9)	9 (14,5)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	40 (72,7)	45 (72,6)			
Asthenie	12 (21,8)	13 (21,0)			
Erschöpfung	18 (32,7)	19 (30,6)			
Oedem peripher	10 (18,2)	9 (14,5)			
Fieber	9 (16,4)	7 (11,3)			

29.06.2021

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
SOC ^b	Pembrolizumab	Carboplatin + Gemcitabin		
PT^b	N=55	N = 62		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (58,2)	23 (37,1)		
Harnwegsinfektion	15 (27,3)	12 (19,4)		
Untersuchungen	25 (45,5)	28 (45,2)		
Kreatinin im Blut erhoeht	9 (16,4)	2 (3,2)		
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	12 (19,4)		
Thrombozyten vermindert	0 (0)	19 (30,6)		
Gewicht erniedrigt	10 (18,2)	2 (3,2)		
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	10 (16,1)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (49,1)	26 (41,9)		
Appetit vermindert	17 (30,9)	12 (19,4)		
Hyperkaliaemie	7 (12,7)	2 (3,2)		
Hypalbuminaemie	7 (12,7)	1 (1,6)		
Hyponatriaemie	8 (14,5)	3 (4,8)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	20 (36,4)	16 (25,8)		
Rueckenschmerzen	9 (16,4)	3 (4,8)		
Schmerz in einer Extremitaet	6 (10,9)	3 (4,8)		
Erkrankungen des Nervensystems	12 (21,8)	20 (32,3)		
Psychiatrische Erkrankungen	11 (20,0)	14 (22,6)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (41,8)	16 (25,8)		
Akute Nierenschaedigung	6 (10,9)	3 (4,8)		
Haematurie	9 (16,4)	5 (8,1)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (23,6)	17 (27,4)		
Husten	6 (10,9)	4 (6,5)		
Atemnot	7 (12,7)	6 (9,7)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	29 (52,7)	16 (25,8)		
Juckreiz	17 (30,9)	2 (3,2)		
Ausschlag	10 (18,2)	4 (6,5)		
Gefäßerkrankungen	10 (18,2)	12 (19,4)		

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n.: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N.: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;

UE: unerwünschtes Ereignis

29.06.2021

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
SOC ^b	Pembrolizumab	Carboplatin + Gemcitabin		
PT ^b	N=55	N = 62		
KEYNOTE 361				
Gesamtrate SUEs	30 (54,5)	25 (40,3)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3,6)	9 (14,5)		
Anaemie	2 (3,6)	5 (8,1)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (14,5)	3 (4,8)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (21,8)	7 (11,3)		
Harnwegsinfektion	6 (10,9)	4 (6,5)		
Untersuchungen	1 (1,8)	4 (6,5)		
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	4 (6,5)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (5,5)	1 (1,6)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (14,5)	4 (6,5)		
Akute Nierenschädigung	3 (5,5)	2 (3,2)		
Gefäßerkrankungen	3 (5,5)	0 (0)		

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei \geq 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

29.06.2021

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
SOC ^b PT ^b	Pembrolizumab N = 55	Carboplatin + Gemcitabin N = 62		
Keynote 361				
Gesamtrate schwere UEs	40 (72,7)	55 (88,7)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (16,4)	49 (79,0)		
Anaemie	7 (12,7)	39 (62,9)		
Leukopenie	0 (0)	4 (6,5)		
Neutropenie	0 (0)	22 (35,5)		
Thrombozytopenie	1 (1,8)	13 (21,0)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (16,4)	6 (9,7)		
Diarrhoe	3 (5,5)	1 (1,6)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (16,4)	3 (4,8)		
Asthenie	3 (5,5)	2 (3,2)		
Erschöpfung	3 (5,5)	1 (1,6)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (27,3)	7 (11,3)		
Harnwegsinfektion	8 (14,5)	4 (6,5)		
Untersuchungen	1 (1,8)	20 (32,3)		
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	11 (17,7)		
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	13 (21,0)		
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	6 (9,7)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (20,0)	4 (6,5)		
Hyperkaliaemie	3 (5,5)	0 (0)		
Hyponatriaemie	4 (7,3)	2 (3,2)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (5,5)	3 (4,8)		
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,5)	2 (3,2)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (21,8)	4 (6,5)		
Akute Nierenschaedigung	3 (5,5)	1 (1,6)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (5,5)	2 (3,2)		
Gefäßerkrankungen	5 (9,1)	0 (0)		

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n. Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
SOC ^a	Pembrolizumab	Carboplatin + Gemcitabin		
PT ^a	N=55	N = 62		
KEYNOTE 361				
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	11 (20,0)	7 (11,3)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	4 (6,5)		
Anaemie	0 (0)	4 (6,5)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,8)	1 (1,6)		
Kolitis ischaemisch	0 (0)	1 (1,6)		
Duenndarmobstruktion	1 (1,8)	0 (0)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,8)	1 (1,6)		
Erschöpfung	0 (0)	1 (1,6)		
Multiorganversagen	1 (1,8)	0 (0)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,8)	1 (1,6)		
Escherichia-Sepsis	1 (1,8)	0 (0)		
Sepsis	0 (0)	1 (1,6)		
Untersuchungen	1 (1,8)	2 (3,2)		
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (1,6)		
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	1 (1,6)		
Transaminasen erhoeht	1 (1,8)	0 (0)		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	2 (3,6)	0 (0)		
Progression einer boesartigen Neubildung	2 (3,6)	0 (0)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (5,5)	0 (0)		
Akute Nierenschaedigung	1 (1,8)	0 (0)		
Nierenversagen	1 (1,8)	0 (0)		
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (1,8)	0 (0)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (1,8)	0 (0)		
Toxischer Hautausschlag	1 (1,8)	0 (0)		
Gefäßerkrankungen	1 (1,8)	0 (0)		
Embolie	1 (1,8)	0 (0)		

a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;

PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;

UE: unerwünschtes Ereignis

29.06.2021

Anhang C Ergebnisse zur EQ-5D VAS (ergänzende Darstellung)

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität - weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab N Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			Carboplatin + Gemcitabin	Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin	
			N Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		HR [95 %-KI]; p-Wert*	
KEYNOTE 361						
Morbidität						
Gesundheitszustand (EQ- 5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung) ^b – ergänzende Darstellung						
7 Punkte	50	2,0 [1,4; 3,9] 33 (66,0)	55	2,1 [1,4; 4,6] 32 (58,2)	1,06 [0,64; 1,76]; 0,816	
10 Punkte	50	3,4 [1,4; 6,2] 31 (62,0)	55	4,1 [2,1; n. b.] 27 (49,1)	1,01 [0,58; 1,76]; 0,960	

a. Effekt, KI und p-Wert basieren auf unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechender Wald-Teststatistik

b. Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores (Skalenspannweite 0-100) um die jeweilige Punktzahl

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

29.06.2021

Anhang D Suchstrategien

Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

URL: http://www.clinicaltrials.gov

Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie

(pembrolizumab OR mk-3475 OR mk3475 OR sch-900475 OR sch900475) AND (urothelial OR bladder OR urinary OR transitional cell)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

• URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search

• Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

(pembrolizumab OR mk-3475 OR mk3475 OR (mk 3475) OR sch-900475 OR sch900475 OR (sch 900475)) AND (urothelial OR bladder OR urinary OR (transitional cell))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

• URL: http://apps.who.int/trialsearch

Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

pembrolizumab AND urothelial OR pembrolizumab AND bladder OR pembrolizumab AND urinary OR pembrolizumab AND transitional cell OR mk-3475 AND urothelial OR mk-3475 AND bladder OR mk-3475 AND urinary OR mk-3475 AND transitional cell OR mk3475 AND urothelial OR mk3475 AND bladder OR mk3475 AND urinary OR mk3475 AND transitional cell OR mk 3475 AND urothelial OR mk 3475 AND bladder OR mk 3475 AND urinary OR mk 3475 AND transitional cell OR sch-900475 AND urothelial OR sch-900475 AND bladder OR sch-900475 AND urinary OR sch-900475 AND transitional cell OR sch900475 AND transitional cell OR sch900475 AND urothelial OR sch900475 AND urothelial OR sch 900475 AND urothelial OR sch 900475 AND urothelial OR sch 900475 AND transitional cell OR sch 900475 AND transitional cell OR sch 900475 AND transitional cell

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (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 "Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen" erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des "Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen". 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im "Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen" (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

29.06.2021

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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