

IQWiG-Berichte – Nr. 568

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

Dossierbewertung

Auftrag: A17-46
Version: 1.0
Stand: 13.12.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.09.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-46

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Michael Köhler
- Wolfram Groß
- Marco Knelangen
- Miriam Luhn
- Regine Potthast
- Anke Schulz
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Pembrolizumab, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT02256436, NCT02335424

Keywords: Pembrolizumab, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT02256436, NCT02335424

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinie)	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	13
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	14
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	24
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	24
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	25
2.4.2.3 Ergebnisse	27
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	32
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	36
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	38
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	39
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	40
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1)	40

2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A und 4 B)	41
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	41
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	42
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	44
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung	44
2.6.2.3.2	Studienpool	46
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population	47
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	48
2.6.2.4.3	Ergebnisse	49
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	53
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	53
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	53
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	54
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	54
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	55
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	56
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	56
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	56
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	57
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	57
3	Kosten der Therapie	58
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	58
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	58
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	58
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	58

3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	66
3.2.1	Behandlungsdauer	67
3.2.2	Verbrauch	68
3.2.3	Kosten.....	68
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	68
3.2.6	Versorgungsanteile	69
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	69
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	71
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	71
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	71
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	73
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	74
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
5	Literatur	77
Anhang A – Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien zu Fragestellung 1.....		
		82
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (nach platinbasierter Chemotherapie)		
		89
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		
		99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	3
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie)	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie) ..	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie).....	17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin (nach platinbasierter Chemotherapie).....	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie; Datenschnitt: 18.01.2017)	21
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie, Datenschnitt 07.09.2016).....	23
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie).....	24
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie).....	25
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie)	26
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin; Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie; Datenschnitt vom 18.01.2017	28
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Vinflunin; Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie (Datenschnitt vom 18.01.2017).....	34
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie)	37
Tabelle 17: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	39
Tabelle 18: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	72
Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	73
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	74

Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – non-RCT, Vergleich einzelner Studienarme: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht geeignet ist, Erstlinientherapie)	82
Tabelle 22: Charakterisierung der Intervention – non-RCT, Vergleich einzelner Studienarme: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die Cisplatin-unverträglich sind, Erstlinientherapie)	87
Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation	89
Tabelle 24: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation	92
Tabelle 25: Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3 , in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation	94
Tabelle 26: Häufige UE, die zum Behandlungsabbruch führten (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation	97
Tabelle 27: Ergebnisse (immunvermittelte UE) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation.....	98

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Reserch and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TUR	transurethrale Resektion
TNM	Klassifikation maligner Tumoren
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	Visuelle Analogskala
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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.09.2017 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.09.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Erstlinie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
2	Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	bei Frührezidiv (≤ 6 Monate): ▪ Vinflunin bei Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate): ▪ Vinflunin oder ▪ eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche infrage kommt)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt für Fragestellung 1 Carboplatin + Gemcitabin als einzig relevante Vergleichstherapie. Für die Fragestellung 2 benennt er neben Vinflunin auch Paclitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Ergebnisse

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinie)

Studienpool des pU

Der pU legt zur Bearbeitung dieser Fragestellung einen Vergleich einzelner Studienarme vor. Ergebnisse zu Pembrolizumab aus der einarmigen Studie KEYNOTE 052 stellt der pU Ergebnisse zur Vergleichstherapie Carboplatin + Gemcitabin aus insgesamt 6 Studien gegenüber. Es handelt sich dabei um 4 einarmige Studien (Bellmunt 2001, Carles 2000, Linardou 2004, Sella 2012) sowie jeweils einen Studienarm aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT; De Santis 2012) und einer retrospektiven Studie (Kim 2015).

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

Die Studie KEYNOTE 052 ist eine einarmige Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten, die an lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom erkrankt sind, bisher keine Vortherapie für dieses Stadium erhalten haben und für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet war. Die Nichteignung von Cisplatin war über einen schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), eine vorhandene Nierenfunktionsstörung, moderaten bis schweren Hörverlust, moderate bis schwere Neuropathien oder eine Herzinsuffizienz definiert. Die Patientinnen und Patienten erhielten Pembrolizumab entsprechend der Zulassung.

In allen 6 Studien zu Carboplatin + Gemcitabin werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom betrachtet, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet war.

Der pU nimmt einen rein deskriptiven Vergleich von Studienergebnissen zu Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin vor, der zudem auf einer lückenhaften Datenlage beruht.

So liegen in den vom pU identifizierten Studien zu Carboplatin + Gemcitabin nur wenige verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Ergebnisse zum Gesamtüberleben finden sich nur in 4 der 6 Carboplatin + Gemcitabin-Studien, Angaben zu Morbidität oder gesundheitsbezogener Lebensqualität werden in keiner dieser 6 Studien berichtet. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UE) liegen in den Studien jeweils für ausgewählte Endpunkte vor, die zudem nicht in allen Studien identisch sind. Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE oder Abbruch aufgrund von UE fehlen in allen 6 Publikationen.

Aufgrund des vom pU durchgeführten Vergleichs einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien ist die Ergebnissicherheit niedrig. Das mediane Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 052 beträgt 11,0 Monate (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [10,0; 13,6]), in den Vergleichsstudien zu Carboplatin + Gemcitabin 7,2 bis 10 Monate. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Effekt dieser Größe allein durch Verzerrung (aus einem oder mehreren Gründen) zustande kommt.

Davon unbenommen wählt der pU Carboplatin + Gemcitabin als alleinige Vergleichstherapie. Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend liegen für die Bewertung von Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Erstlinientherapie ungeeignet ist, keine verwertbaren Daten vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Bewertung von Fragestellung 2 wird die Studie KEYNOTE 045 eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie. Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach platinbasierter Chemotherapie.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitgehend gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen. Die Behandlung sollte in beiden Studienarmen unter anderem bis zur Progression, bis zum Eintreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen der maximalen Behandlungsdauer oder bis zur Beendigung der Teilnahme durch Prüfarzte oder Patienten andauern. Im Pembrolizumabarm konnte die Behandlung zudem bei vollständigem Ansprechen beendet werden, falls dem eine Behandlungszeit von mindestens 24 Wochen vorausging. Die Behandlung mit Pembrolizumab konnte nach Entscheidung des Prüfarztes bei klinisch stabilen Patientinnen und Patienten nach dem ersten Befund einer Progression weiterhin erfolgen, bis die Progression nach mindestens 4 Wochen bei einer zweiten Untersuchung mittels bildgebender Verfahren bestätigt wurde. Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben.

In der Studie KEYNOTE 045 war im Chemotherapie-Vergleichsarm neben Vinflunin auch die Gabe von Paclitaxel oder Docetaxel als Therapieoption für den Vergleichsarm der Studie möglich. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst jedoch ausschließlich die Patientinnen und Patienten aus der Pembrolizumab- bzw. Vergleichsgruppe, die bei

Zuteilung zur Vergleichsgruppe Vinflunin erhalten hätten bzw. haben. Für alle Patientinnen und Patienten wurde bereits vor der Randomisierung von einem Arzt der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zur Vergleichsgruppe festgelegt. Auswertungen für die relevante Teilpopulation der Studie sind somit ohne Aufhebung der Randomisierung grundsätzlich möglich.

Der pU stellt in seinem Dossier die Daten für die Gesamtpopulation der Studie dar, führt zudem aber Subgruppenanalysen für das Merkmal „Art der Chemotherapie“ (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) durch. Daher liegen für die meisten patientenrelevanten Endpunkte Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 045 als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene liegt für das Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für alle weiteren Endpunkte ist das Verzerrungspotenzial hoch.

Die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie mit dem Fragebogen EORTC-QLQ-C30 erfasst. Für den allgemeinen Gesundheitszustand steht die VAS des Fragebogens EQ-5D zur Verfügung. Das hohe Verzerrungspotenzial für diese patientenberichteten Endpunkte ergibt sich allein aufgrund des offenen Studiendesigns. Weiterhin finden in hohem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensierungen in den Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte führen. Zudem zeigen sich für mehrere Abbruchgründe Unterschiede in den Häufigkeiten der Therapieabbrüche. Außerdem fehlen Angaben, von wie vielen Patientinnen und Patienten nach Studienbeginn noch mindestens ein weiterer Wert vorlag. Patientinnen und Patienten, für die lediglich ein Wert zu Studienbeginn vorliegt, werden vermutlich direkt nach Studienbeginn zensiert und liefern somit keine Informationen für die Analyse.

Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial ebenfalls aus potenziell informativen Zensierungen, beim Endpunkt Abbruch wegen UE zudem aus dem offenen Studiendesign.

Zusammenfassend kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis auf und für die weiteren Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin für diesen Endpunkt.

Morbidität – Symptomatik, erhoben über Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Verstopfung zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Pembrolizumab. Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich dabei ein nicht mehr als geringfügiger Effekt, sodass sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Verstopfung ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Morbidität – Gesundheitszustand, erhoben über EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, unabhängig davon, ob ein Schwellenwert von 10 oder 7 Punkten für eine Verschlechterung zugrunde liegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen

Für keine der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein Zusatznutzen ist für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin für diesen Endpunkt.

Nebenwirkungen – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin für diesen Endpunkt.

Nebenwirkungen – Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Immunvermittelte UE und weitere spezifische UE

Für immunvermittelte UE sowie spezifische UE, SUE und schwere UE liegen im Dossier des pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Die Angaben zu immunvermittelten UE in Modul 4 B des Dossiers beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 045. Für häufige spezifische UE (SOC und PT) liegen im Dossier des pU ebenfalls keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für jegliche spezifische UE damit nicht belegt.

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:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinie)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist, legt der pU keine ausreichenden Daten vor. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie

In der Gesamtschau zeigen sich für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 045 ausschließlich Effekte zugunsten von Pembrolizumab. Diese zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Symptome) und Nebenwirkungen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine Effekte zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab.

Nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie untersucht wurden, liegen im Dossier verwertbare Ergebnisse vor. So werden alle Ergebnisse zu spezifischen UE, insbesondere auch immunvermittelten UE, nur für die Gesamtpopulation der Studie ausgewertet, nicht aber für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung Vinflunin als Therapie im Falle der Zuordnung zur Vergleichsgruppe festgelegt wurde. Bei der hilfsweisen Betrachtung der Ergebnisse zu UE in der Gesamtpopulation zeigen sich zwar Effekte zuungunsten von Pembrolizumab (immunvermittelte UE und immunvermittelte SUE). Auf Basis dieser Daten ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich in der relevanten Teilpopulation derart große negative Effekte für die UE zeigen, dass sie die positiven Effekte von Pembrolizumab infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die bereits eine platinbasierte Chemotherapie erhalten

haben, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin.

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
Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Erstlinie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	bei Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin bei Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche infrage kommt) 	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Erstlinie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
2	Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	bei Frührezidiv (≤ 6 Monate): ■ Vinflunin bei Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate): ■ Vinflunin oder ■ eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche infrage kommt)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt für Fragestellung 1 Carboplatin + Gemcitabin als einzig relevante Vergleichstherapie. Für die Fragestellung 2 benennt er neben Vinflunin auch Paclitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Begründungen hierfür finden sich in Abschnitt 2.6.1 der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinie)

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Pembrolizumab (Stand zum 01.08.2017)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 17.07.2017)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.07.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.07.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.07.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 29.09.2017)

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

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

Studienpool des pU

Der pU legt dar, dass für die vorliegende Nutzenbewertung keine direkt vergleichende Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliege, weshalb auf indirekte Vergleiche ausgewichen werden müsse. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkompator können nach Angaben des pU allerdings nicht durchgeführt werden, da für Pembrolizumab ausschließlich eine einarmige Studie in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet vorliege (KEYNOTE 052 [3,4]).

Daher führt der pU eine Suche nach Studien mit Carboplatin + Gemcitabin durch, da diese Kombinationstherapie aus seiner Sicht die einzig relevante Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt (siehe dazu Abschnitt 2.6.1). Mittels dieser Suche identifiziert der pU insgesamt 6 Studien zu

Carboplatin + Gemcitabin: 4 einarmige Studien sowie jeweils einen Studienarm aus einer RCT und einer retrospektiven Studie [5-11]. Detaillierte Angaben zu den Charakteristika dieser Studien sowie Angaben zu den Interventionen sind Anhang A zu entnehmen.

Die Ergebnisse zu Pembrolizumab aus der einarmigen Studie KEYNOTE 052 stellt der pU den Ergebnissen zu Carboplatin + Gemcitabin aus den einzelnen Studienarmen rein deskriptiv gegenüber.

Studie zu Pembrolizumab (KEYNOTE 052)

Die Studie KEYNOTE 052 ist eine einarmige Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten, die an lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom erkrankt sind, bisher keine Vortherapie für dieses Stadium erhalten haben und für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet war. Die Nichteignung von Cisplatin war über einen schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), eine vorhandene Nierenfunktionsstörung, moderaten bis schweren Hörverlust, moderate bis schwere Neuropathien oder eine Herzinsuffizienz definiert. Die Patientinnen und Patienten erhielten Pembrolizumab entsprechend der Zulassung.

Studien mit der Kombinationstherapie Carboplatin und Gemcitabin

Der pU schließt 6 Studien zur Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ein. Darunter befinden sich 4 einarmige Studien (Bellmunt 2001, Carles 2000, Linardou 2004, Sella 2012), ein einzelner Arm einer RCT (De Santis 2012) sowie ein Arm eines retrospektiven Vergleichs (Kim 2015). In allen Studienarmen werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom betrachtet, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet war. Die Kriterien für die Nichteignung dieser Therapie unterscheiden sich dabei zwischen den Studien. Grundlage war in allen Studien der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten anhand eines ECOG-PS bzw. WHO-PS ≥ 2 und / oder eine Nierenfunktionsstörung, operationalisiert als Kreatinin-Clearance bzw. glomeruläre Filtrationsrate ≤ 60 ml/min, teils auch ≤ 50 ml/min. In 3 Studien kamen als weitere Faktoren das Alter (> 75 Jahre; Linardou 2004) oder Herzerkrankungen (Kim 2015 und Sella 2012) hinzu.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens

Der pU nimmt einen rein deskriptiven Vergleich von Studienergebnissen zu Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin vor, der zudem auf einer lückenhaften Datenlage beruht.

So liegen in den vom pU identifizierten Studien zu Carboplatin + Gemcitabin nur wenige verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Ergebnisse zum Gesamtüberleben finden sich nur in 4 der 6 Carboplatin + Gemcitabin-Studien [6-8,10,11], Angaben zu Morbidität oder gesundheitsbezogener Lebensqualität werden in keiner dieser 6 Studien berichtet. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UE) liegen in den Studien jeweils für ausgewählte Endpunkte vor, die zudem nicht in allen Studien identisch sind (siehe Modul

4 A, Tabelle 4-98). Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE oder Abbrüchen aufgrund von UE fehlen in allen 6 Publikationen.

Aufgrund des vom pU durchgeführten Vergleichs einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien ist die Ergebnissicherheit nicht ausreichend, um auf dieser Basis einen Zusatznutzen abzuleiten. Das mediane Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 052 beträgt 11,0 Monate (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [10,0; 13,6]), in den Vergleichsstudien zu Carboplatin + Gemcitabin 7,2 bis 10 Monate. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Effekt dieser Größe allein durch Verzerrung (aus einem oder mehreren Gründen) zustande kommt.

Davon unbenommen wählt der pU Carboplatin + Gemcitabin als einzig relevante Vergleichstherapie. Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Eine ausführliche Bewertung der vom pU gewählten Vergleichstherapie Carboplatin + Gemcitabin ist Abschnitt 2.6.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Zusammenfassend liegen für die Bewertung von Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Erstlinientherapie ungeeignet ist, keine verwertbaren Daten vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Ableitung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Erstlinientherapie ungeeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist, legt der pU keine ausreichenden Daten vor. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Pembrolizumab im Vergleich mit Carboplatin + Gemcitabin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

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

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 01.08.2017)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 17.07.2017)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.07.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 29.09.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
KEYNOTE 045	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 045	RCT, aktiv kontrolliert, offen	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom und Progression oder Rezidiv nach platinbasierter Chemotherapie	Pembrolizumab (N = 270) Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel ^b) (N = 272) Davon relevante Teilpopulation: Pembrolizumab (n = 82) Vinflunin (n = 90)	Screening: bis 42 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression ^c , vollständiges Ansprechen ^d , Eintreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen, Rücknahme der Einverständniserklärung, Entscheidung des Prüfarztes für Abbruch, Begleiterkrankung, die eine Weiterbehandlung verhindert, Lost to Follow-up, Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten ^e Beobachtung: mindestens 30 Tage nach Ende der Behandlung oder bis zur Aufnahme einer Folgebehandlung; Bei Abbruch der Behandlung ohne Progression bis 2 Jahre nach Ende der Behandlung, Beginn einer neuen Therapie, Krankheitsprogression oder Tod	120 Zentren in Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ungarn, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich 10/2014–laufend Datenschnitt 1: 01.02.2016 ^f Datenschnitt 2: 07.09.2016 Datenschnitt 3: 18.01.2017	primär: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie) (Fortsetzung)

- a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
- b: Die Auswahl der Chemotherapie erfolgte vor der Randomisierung. Wenn die Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm eingeschlossen wurden, erhielten sie die vorher festgelegte Therapie.
- c: Unter bestimmten Bedingungen konnte die Behandlung mit Pembrolizumab auch über den ersten Befund einer Progression hinaus erfolgen (ab initialem Befund der Progression bis zur Bestätigung der Progression bei klinisch stabilen Patienten)
- d: Die Behandlung konnte bei vollständigem Ansprechen beendet werden, falls dem eine Behandlungszeit von mindestens 24 Wochen mit Pembrolizumab vorausging und Pembrolizumab wenigstens 2-mal nach Feststellen des vollständigen Ansprechens verabreicht wurde; dies betraf 7 (2,4 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm; in der Chemotherapiegruppe beendete 1 Patientin oder 1 Patient (0,4 %) die Behandlung nach vollständigem Ansprechen.
- e: bei vollständigem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer konnte die Behandlung mit Pembrolizumab bei erneuter Progression unter bestimmten Voraussetzungen für maximal 1 Jahr wiederaufgenommen werden
- f: keine Daten im Dossier des pU berichtet
- n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 045	Pembrolizumab 200 mg, alle 3 Wochen, intravenös	Vinflunin ^a 320 mg/m ² , alle 3 Wochen, intravenös
	bei Bedarf Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung möglich ^b	bei ECOG-PS ≥ 1 oder ECOG-PS 0 und vorheriger Bestrahlung des Beckenbereichs wurde mit einer Dosis von 280 mg/m ² im ersten Zyklus begonnen bei Bedarf Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung möglich ^b
Vor- und Begleitmedikation		
Verbotene Vortherapien:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere PD-1, PDL-1, oder andere T-Zell-Inhibitoren ▪ Monoklonale Antikörper gegen die Krebserkrankung (bis 4 Wochen vor Studienbeginn) ▪ Chemotherapie mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin ▪ sonstige Chemotherapie oder Strahlentherapie bis 2 Wochen vor Studienbeginn 		
Verbotene Begleitmedikationen:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische systemische Chemotherapien oder Biologika ▪ andere Immunotherapien ▪ andere Chemotherapien ▪ Bestrahlung ▪ Lebendimpfstoffe (bis 30 Tage vor Studienbeginn) ▪ Systemische Gabe von Glukokortikoiden (nur Pembrolizumab-Arm, Ausnahme: Behandlung von UE oder als Prämedikation für eine in der Studie angewendete Chemotherapie) ▪ starke CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren ▪ Medikamente, die das QT/QTc-Intervall verlängern (nur bei Patienten, die Vinflunin erhalten) 		
a: Dargestellt ist nur die für die Bewertung relevante Vergleichstherapie		
b: Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in den Fachinformationen vorgenommen.		
CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PD-1: Programmed Cell Death 1-Rezeptor; PDL-1: Programmed Cell Death Ligand 1; QT: Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle; QTc: Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Die Studie KEYNOTE 045 ist eine RCT mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach platinbasierter Chemotherapie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie. Die Prüfarzte konnten dabei zwischen Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel wählen, wobei die Zuordnung zur jeweiligen Chemotherapie bereits vor der Randomisierung stattfand.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitgehend gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen [12,13]. Die Behandlung sollte in beiden Studienarmen

unter anderem bis zur Progression, bis zum Eintreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen, der maximalen Behandlungsdauer oder bis zur Beendigung der Teilnahme durch Prüfärzte oder Patienten andauern. Im Pembrolizumabarm konnte die Behandlung zudem bei vollständigem Ansprechen beendet werden, falls dem eine Behandlungszeit von mindestens 24 Wochen vorausging. Die Behandlung mit Pembrolizumab konnte nach Entscheidung des Prüfärztes bei klinisch stabilen Patientinnen und Patienten nach dem ersten Befund einer Progression weiterhin erfolgen, bis die Progression nach mindestens 4 Wochen bei einer zweiten Untersuchung mittels bildgebender Verfahren bestätigt wurde. Falls nach der Bestätigung der Progression keine Anzeichen für ein weiteres Tumorwachstum vorlagen, konnte die Behandlung auch darüber hinaus weitergeführt werden.

Die Behandlungsdauer im Pembrolizumabarm sollte maximal 24 Monate betragen, sofern nicht vorher ein Ende der Behandlung aufgrund von Progression, Unverträglichkeit oder vollständigem Ansprechen der Erkrankung geboten war. Bei vollständigem Ansprechen oder nach 24 Monaten Behandlungsdauer konnte die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrochen und bei erneuter Progression für bis zu ein Jahr wiederaufgenommen werden, sofern keine Sicherheitsbedenken dagegensprachen, die Patientinnen und Patienten zwischenzeitlich keine andere Therapie begonnen hatten und die Studie noch lief. Wie viele Patienten eine erneute Behandlung mit Pembrolizumab erhielten, geht aus dem Dossier nicht hervor.

Im Verlauf der Studie waren zwei Interimsanalysen geplant. Die zugehörigen Datenschnitte datieren vom 01.02.2016 und 07.09.2016. Für den Datenschnitt vom 01.02.2016 liegen im Dossier keine Daten vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.09.2016 wurde die Studie laut Aussage des pU auf Empfehlung des Data Monitoring Committee beendet, da sich im Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Dieser Datenschnitt ist die Grundlage für den im Dossier enthaltenen Studienbericht (Datum des Berichts: 14.12.2016). Ein weiterer Datenschnitt erfolgte auf Anfrage der EMA am 18.01.2017. Der pU stellt in seinem Dossier die Datenschnitte vom 07.09.2016 und 18.01.2017 dar. Maßgeblich für die vorliegende Bewertung ist der aktuellste Datenschnitt.

Mit einem Amendment vom 14.12.2016 zum Studienprotokoll wurde den Patientinnen und Patienten des Chemotherapiearms auch eine Nachfolgetherapie mit Pembrolizumab ermöglicht. Nach Angabe des pU hatten bis zum aktuellsten Datenschnitt vom 18.01.2017 18 Patientinnen und Patienten (6,6 %) des Chemotherapiearms Pembrolizumab erhalten. Aus den Zulassungsunterlagen des pU geht hervor, dass teilweise schon vor dem Amendment zum Studienprotokoll Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm Pembrolizumab erhalten hatten. Demzufolge haben zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.09.2016 bereits 5,1 % der Patientinnen und Patienten des Chemotherapiearms nach Progression Pembrolizumab erhalten [14].

Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben.

Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 045

In der Studie KEYNOTE 045 war neben Vinflunin auch die Gabe von Paclitaxel oder Docetaxel als Therapieoption für den Vergleichsarm der Studie möglich. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst jedoch ausschließlich die Patientinnen und Patienten aus der Pembrolizumab- bzw. Vergleichsgruppe, die bei Zuteilung zur Vergleichsgruppe Vinflunin erhalten hätten bzw. haben. Für alle Patientinnen und Patienten wurde bereits vor der Randomisierung von einem Arzt der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zur Vergleichsgruppe festgelegt. Auswertungen für die relevante Teilpopulation der Studie sind somit ohne Aufhebung der Randomisierung grundsätzlich möglich.

Der pU stellt in seinem Dossier die Daten für die Gesamtpopulation der Studie dar, führt zudem aber Subgruppenanalysen für das Merkmal „Art der Chemotherapie“ (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) durch. Daher liegen für die meisten patientenrelevanten Endpunkte Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor. Es liegen dementsprechend aber für keinen Endpunkt Subgruppenanalysen zur relevanten Teilpopulation vor. Eine Ausnahme bilden die immunvermittelten UE und die weiteren spezifischen UE, für die der pU ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation vorlegt.

Die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 045 umfasst insgesamt 172 der 542 (31,7 %) Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation. Allerdings war Vinflunin nur in den Ländern als Therapieoption vorgesehen, in denen es auch für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen ist. Somit ist nicht auszuschließen, dass sich unter den verbleibenden 68,3 % mit Taxanen behandelten Patientinnen und Patienten weitere befinden, für die Vinflunin (und nicht Paclitaxel oder Docetaxel) ebenfalls die geeignetste Therapie gewesen wäre. Auch aus diesem Grund sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

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. Vinflunin (nach platinbasierter Chemotherapie)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
KEYNOTE 045	
Mortalität	
Gesamtüberleben	nach Beginn einer neuen Behandlung oder Krankheitsprogression alle 12 Wochen bis zum Tod; nicht als verstorben gemeldete Patientinnen und Patienten werden zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zensiert
Morbidität	
Symptome	bis maximal 1 Jahr nach Studienbeginn oder bis 30 Tage nach Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	bis maximal 1 Jahr nach Studienbeginn oder bis 30 Tage nach Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt
Nebenwirkungen	
UE	bis 30 Tage nach Behandlungsende
SUE	bis 90 Tage nach Behandlungsende oder bis zum Beginn der Folgetherapie; danach werden nur SUE berichtet, die als mit der Behandlung im Zusammenhang stehend betrachtet werden
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE zuzüglich 30 Tage, SUE zuzüglich maximal 90 Tage oder bis zum Beginn einer Folgetherapie) erhoben wurden. Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zudem maximal 1 Jahr nach Therapiebeginn erhoben, sofern nicht vorher der Abbruch der Behandlung erfolgte. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der 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 eingeschlossenen Studie (Gesamtpopulation).

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie;
Datenschnitt: 18.01.2017)

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab	Chemotherapie (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel)
KEYNOTE 045	N ^a = 270	N ^a = 272
Alter [Jahre], MW (SD)	66,0 (10,2)	65,1 (9,2)
Geschlecht [w / m], %	26 / 74	26 / 74
Ethnie ^b		
Asiatisch	64 (23,7)	58 (21,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	5 (1,9)	4 (1,5)
Gemischt	1 (0,4)	1 (0,4)
Weiss	188 (69,6)	201 (73,9)
Keine Angabe	12 (4,4)	6 (2,9)
Geografische Region, n (%)		
EU	106 (39,3)	117 (43,0)
Nicht EU	164 (60,7)	155 (57,0)
ECOG-PS, n (%)		
0	120 (44,4)	106 (39,0)
1	143 (53,0)	158 (58,1)
2	2 (0,7)	4 (1,5)
unbekannt	5 (1,9)	4 (1,5)
Krankheitsstadium, n (%)		
I	0 (0)	0 (0)
II	1 (0,4)	0 (0)
III	0 (0)	0 (0)
IV	269 (99,6)	272 (100)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
MX	0 (0)	0 (0)
M0	6 (2,2)	8 (2,9)
M1	264 (97,8)	264 (97,1)
Vorliegen von Hirnmetastasen, n (%)		
Nein	268 (99,3)	267 (98,2)
Ja	2 (0,7)	5 (1,8)
Vorliegen von Lebermetastasen, n (%)		
Nein	91 (33,7)	95 (34,9)
Ja	179 (66,3)	177 (65,1)
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie, n (%)		
< 3	103 (38,1)	104 (38,2)
≥ 3	167 (61,9)	168 (61,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie;
 Datenschnitt: 18.01.2017) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab	Chemotherapie (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel)
Art der Vortherapie		
Neoadjuvant	19 (7,0)	22 (8,1)
Adjuvant	12 (4,4)	31 (11,4)
Erstlinienbehandlung	184 (68,1)	158 (58,1)
Zweitlinienbehandlung	55 (20,4)	59 (21,7)
Drittlinienbehandlung	0 (0)	2 (0,7)
Hämoglobinwert zu Studienbeginn, n (%)		
< 10 g/dl	43 (15,9)	44 (16,2)
≥ 10 g/dl	219 (81,1)	224 (82,4)
unbekannt	8 (3,0)	4 (1,5)
Art der Chemotherapie, n (%)		
Vinflunin	82 (30,4 ^e)	90 (33,1 ^e)
Paclitaxel	94 (34,8 ^e)	90 (33,1 ^e)
Docetaxel	94 (34,8 ^e)	92 (33,8 ^e)
Therapieabbruch, n (%) ^b	217 (81,6)	252 (98,8)
Studienabbruch, n (%) ^b	162 (60,0)	205 (75,4)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Datenschnitt: 07.09.2016, zum aktuellsten Datenschnitt vom 18.01.2017 liegen keine Daten vor c: eigene Berechnung EU: Europäische Union; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Der pU legt keine Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation vor. Daher werden an dieser Stelle ersatzweise die Daten für die gesamte Studienpopulation gezeigt. Da Vinflunin nur in der EU für das betrachtete Anwendungsgebiet zugelassen ist, wird in Tabelle 9 der Anteil der EU-Bürger an der Studienpopulation dargestellt.

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie waren im Mittel ca. 66 Jahre alt und größtenteils männlich; nur etwa ein Viertel der Studienpopulation waren Frauen. Etwas mehr als 70 % waren von heller Hautfarbe, knapp ein Viertel stammte aus Asien. In der EU waren dabei etwa 41 % der Patientinnen und Patienten ansässig.

Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten (> 95 %) hatte die Krebserkrankung bereits das metastasierende Stadium erreicht (Stadium IV), wobei das Stadium M1 nicht überschritten wurde. Hirnmetastasen waren dabei die Ausnahme (< 2 %), Lebermetastasen dagegen mit einem Anteil von etwa 66 % häufig.

Auffällig ist, dass im Chemotherapiearm im Vergleich zum Pembrolizumabarm mehr Patientinnen und Patienten eine adjuvante Vortherapie (11,4 % im Chemotherapiearm vs. 4,4 % im Pembrolizumabarm) und weniger Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie als Vortherapie erhalten haben (58,1 % im Chemotherapiearm vs. 68,1 % im Pembrolizumabarm).

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

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie, Datenschnitt 07.09.2016)

Studie	Pembrolizumab	Vinflunin
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
KEYNOTE 045	N = 82	N = 87 ^a
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Min; Max]	k. A.	2,10 [0,03; 12,02]
Mittelwert (SD)	k. A.	3,17 (2,87)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a: As-treated-Population		
b: In der Gesamtpopulation der Studie betrug die Behandlungsdauer (jeweils Pembrolizumab vs. Chemotherapie) im Median 3,45 [0,03; 20,04] vs. 1,54 [0,03; 14,19] Monate, im Mittel 5,60 (5,37) vs. 2,74 (2,71) Monate		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 045 liegen im Dossier des pU keine Angaben zur Behandlungsdauer vor. Diese gehen aus den Studienunterlagen lediglich für jene Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm hervor, die mit Vinflunin behandelt wurden, und lediglich zum Datenschnitt vom 07.09.2016. In der Gesamtpopulation der Studie war die mediane Behandlungsdauer zu diesem Datenschnitt im Pembrolizumabarm mehr als doppelt so lang wie im Chemotherapiearm.

Angaben zur Beobachtungsdauer für die relevante Teilpopulation liegen in den Unterlagen des pU ebenfalls nicht vor. Abgesehen vom Endpunkt Gesamtüberleben (mediane Beobachtungsdauer: 10,3 Monate im Pembrolizumabarm vs. 7,9 Monate im Chemotherapiearm) fehlen diese Angaben auch für die Gesamtpopulation der Studie.

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab vs. Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 045	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 045 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben über die Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Fragebogen (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand, erhoben über die visuelle Analogskala des EuroQoL-5 Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UE
 - Gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte entspricht grundsätzlich jener des pU. Allerdings ist die Operationalisierung spezifischer UE durch den pU für die Nutzenbewertung nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie)

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Morbidität (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)	SUE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UE	Weitere spezifische UE
KEYNOTE 045	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a
a: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus								

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie)

Studie	Studieebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Morbidität (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UE
KEYNOTE 045	N	N	H ^{a, b, c}	H ^{a, b, c}	H ^{a, b, c}	H ^c	H ^a	H ^c	– ^d
a: fehlende Verblindung b: unklar, wie viele Patientinnen und Patienten faktisch Information zur Auswertung beitragen (siehe Text) c: potenziell informative Zensurierung d: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus									

In der Studie KEYNOTE 045 liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für alle weiteren Endpunkte ist das Verzerrungspotenzial hoch.

Die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie mit dem Fragebogen EORTC-QLQ-C30 erfasst. Für den allgemeinen Gesundheitszustand steht die VAS des Fragebogens EQ-5D zur Verfügung. Das hohe Verzerrungspotenzial für diese patientenberichteten Endpunkte ergibt sich bereits allein aufgrund des offenen Studiendesigns. Weiterhin finden in hohem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensurierungen in den Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte führen. Zudem zeigen sich für mehrere Abbruchgründe Unterschiede in den Häufigkeiten der Therapieabbrüche. Außerdem fehlen Angaben, von wie vielen Patientinnen und Patienten nach Studienbeginn noch mindestens ein weiterer Wert vorlag. Patientinnen und Patienten, für die lediglich ein Wert zu Studienbeginn vorliegt, werden vermutlich direkt nach Studienbeginn zensiert und liefern somit keine Informationen für die Analyse.

Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial ebenfalls aus potenziell informativen Zensurierungen, beim Endpunkt Abbruch wegen UE aus dem offenen Studiendesign.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Zusammenfassend kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis auf und für die weiteren Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit Vinflunin bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die bereits eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den mittels Überlebenszeitanalysen ausgewerteten Endpunkten liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin; Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie; Datenschnitt vom 18.01.2017

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Vinflunin		Pembrolizumab vs. Vinflunin HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	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 (%)	
KEYNOTE 045					
Mortalität					
Gesamtüberleben (18.01.2017) ^c	82	10,8 [7,4; 15,0] 54 (65,9)	90	7,4 [5,2; 8,8] 74 (82,2)	0,60 [0,41; 0,87] 0,008
Gesamtüberleben (07.09.2016) ^c	82	10,8 [7,4; 15,2] 48 (58,5)	90	7,4 [5,2; 8,8] 66 (73,3)	0,65 [0,44; 0,96] 0,032
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (Zeit bis zur Verschlechterung – 10 Punkte)					
Fatigue	82	1,4 [0,7; 2,1] 58 (70,7)	86	1,4 [0,8; 1,4] 57 (66,3)	0,77 [0,52; 1,15] 0,200
Übelkeit und Erbrechen	82	7,0 [3,8; n. e.] 32 (39,0)	86	2,4 [1,9; 6,2] 37 (43,0)	0,49 [0,28; 0,85] 0,012
Schmerzen	82	2,1 [1,5; 6,8] 43 (52,4)	86	2,1 [1,4; 3,7] 45 (52,3)	0,81 [0,52; 1,26] 0,347
Dyspnoe	82	6,2 [3,8; n. e.] 33 (40,2)	86	3,4 [1,5; 10,3] 38 (44,2)	0,53 [0,31; 0,90] 0,019
Schlaflosigkeit	82	9,2 [2,1; n. e.] 32 (39,0)	86	5,3 [2,1; n. e.] 29 (33,7)	0,94 [0,56; 1,60] 0,862
Appetitlosigkeit	82	7,8 [4,2; n. e.] 32 (39,0)	86	2,4 [1,4; 3,6] 45 (52,3)	0,53 [0,32; 0,87] 0,012
Verstopfung	82	9,3 [4,9; n. e.] 27 (32,9)	86	1,6 [1,1; 3,4] 43 (50,0)	0,41 [0,24; 0,70] 0,001
Diarrhö	82	11,8 [6,3; n. e.] 24 (29,3)	86	5,9 [4,0; n. e.] 25 (29,1)	0,79 [0,43; 1,45] 0,454
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Zeit bis zur Verschlechterung – 10 Punkte	82	4,9 [2,1; 9,2] 39 (47,6)	86	2,1 [1,5; 3,7] 42 (48,8)	0,66 [0,41; 1,06] 0,088
Zeit bis zur Verschlechterung – 7 Punkte	82	3,7 [1,9; 7,0] 42 (51,2)	86	1,8 [1,4; 2,3] 48 (55,8)	0,64 [0,41; 1,01] 0,055

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin; Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie; Datenschnitt vom 18.01.2017 (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Vinflunin		Pembrolizumab vs. Vinflunin HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	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 (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung – 10 Punkte)					
Globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität	82	3,7 [2,1; 7,0] 41 (50,0)	86	2,4 [1,6; 4,1] 40 (46,5)	0,78 [0,49; 1,26] 0,312
Körperliche Funktion	82	2,1 [2,0; 9,0] 42 (51,2)	86	2,1 [1,4; 4,1] 44 (51,2)	0,78 [0,50; 1,22] 0,280
Rollenfunktion	82	2,1 [1,3; 6,2] 46 (56,1)	86	1,4 [1,0; 1,6] 51 (59,3)	0,73 [0,47; 1,12] 0,151
Emotionale Funktion	82	7,6 [4,8; n. e.] 32 (39,0)	86	3,6 [2,1; 7,1] 36 (41,9)	0,65 [0,39; 1,10] 0,109
Kognitive Funktion	82	4,8 [1,5; 7,6] 41 (50,0)	86	2,1 [1,4; 3,5] 42 (48,8)	0,78 [0,49; 1,25] 0,307
Soziale Funktion	82	3,5 [2,0; 6,2] 42 (51,2)	86	1,5 [1,0; 2,4] 48 (55,8)	0,76 [0,48; 1,19] 0,227
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	82	0,3 [0,2; 0,4] ^d 77 (93,9)	87	0,1 [0,0; 0,1] ^d 87 (100,0)	—
SUE	82	20,0 [6,0; n. e.] ^d 35 (42,7)	87	3,0 [0,9; n. e.] ^d 49 (56,3)	0,56 [0,35; 0,90] 0,015
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	82	5,8 [2,1; 9,0] ^d 46 (56,1)	87	0,8 [0,3; 1,4] ^d 59 (67,8)	0,52 [0,34; 0,78] 0,002
Abbruch wegen UE	82	7 (8,5)	87	13 (14,9)	RR: 0,57 [0,24; 1,36] 0,245 ^e
spezifische UE					
immunvermittelte UE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
immunvermittelte SUE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
weitere spezifische UE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Vinflunin; Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie; Datenschnitt vom 18.01.2017 (Fortsetzung)

<p>a: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 / 1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>c: Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage des Datenschnitts vom 18.01.2017; der Datenschnitt vom 07.09.2016 wird ergänzend dargestellt.</p> <p>d: In Modul 4 B ist die mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen angegeben; der Übersichtlichkeit halber erfolgte eine eigene Umrechnung in Monaten</p> <p>e: Eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [15])</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Reserch and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis auf, für alle anderen Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Nähere Erläuterungen hierzu finden sich in Abschnitt 2.4.2.2 dieser Nutzenbewertung.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin für diesen Endpunkt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der ebenfalls einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet, allerdings auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie und nicht der relevanten Teilpopulation.

Morbidität

Symptomatik, erhoben über Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Verstopfung zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Pembrolizumab. Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich dabei ein nicht mehr als geringfügiger Effekt, sodass sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Verstopfung ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Krankheitssymptomatik insgesamt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen sieht, allerdings basierend auf der Gesamtpopulation der Studie und deswegen basierend auf weiteren Subskalen, für die sich in der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

Gesundheitszustand, erhoben über EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, unabhängig davon, ob ein Schwellenwert von 10 oder 7 Punkten für eine Verschlechterung zugrunde liegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet, allerdings auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie und nicht der relevanten Teilpopulation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen

Für keine der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein Zusatznutzen ist für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet, allerdings auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie und nicht der relevanten Teilpopulation.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin für diesen Endpunkt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, allerdings auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie und nicht der relevanten Teilpopulation.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin für diesen Endpunkt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, allerdings auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie und nicht der relevanten Teilpopulation.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet, allerdings auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie und nicht der relevanten Teilpopulation.

Immunvermittelte UE und weitere spezifische UE

Für immunvermittelte UE sowie spezifische SUE und schwere UE liegen im Dossier des pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Die Angaben zu immunvermittelten UE in Modul 4 B des Dossiers beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 045. Für häufige spezifische UE (SOC und PT) liegen im Dossier des pU ebenfalls keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für jegliche spezifische UE damit nicht belegt.

Eine Übersicht der häufigen UE, SUE, schweren UE, Abbrüche wegen UE und immunvermittelten UE für die Gesamtpopulation der Studie befindet sich in Anhang B.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Im Dossier des pU liegen Subgruppenauswertungen nur für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 045 vor, nicht aber für die relevante Teilpopulation. Eine Analyse möglicher Effektmodifikatoren ist daher nicht möglich.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [16].

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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 dargestellte Datenlage ergibt Hinweise auf oder Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Da für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Verstopfung (Symptomatik) des EORTC QLQ-C30 aus dem Dossier nicht hervorgeht, dass es sich um schwere oder schwerwiegende Symptome handelt, werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Diese Einordnung weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Endpunkte Dyspnoe und Verstopfung als schwer / schwerwiegend ansieht.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Vinflunin;
 Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie (Datenschnitt vom 18.01.2017)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Vinflunin Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	10,8 vs. 7,4 Monate HR: 0,60 [0,41; 0,87]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI _o < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
Fatigue	1,4 vs. 1,4 Monate HR: 0,77 [0,52; 1,15]; p = 0,200	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	7,0 vs. 2,4 Monate HR: 0,49 [0,28; 0,85]; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen	2,1 vs. 2,1 Monate HR: 0,81 [0,52; 1,26]; p = 0,347	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	6,2 vs. 3,4 Monate HR: 0,53 [0,31; 0,90 ^d]; p = 0,019	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Schlaflosigkeit	9,2 vs. 5,3 Monate HR: 0,94 [0,56; 1,60]; p = 0,862	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	7,8 vs. 2,4 Monate HR: 0,53 [0,32; 0,87]; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Verstopfung	9,3 vs. 1,6 Monate HR: 0,41 [0,24; 0,70]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	11,8 vs. 5,9 Monate HR: 0,79 [0,43; 1,45]; p = 0,454	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Vinflunin;
Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie (Datenschnitt vom 18.01.2017)
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Vinflunin Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung		
Responsekriterium 10 Punkte	4,9 vs. 2,1 Monate HR: 0,66 [0,41; 1,06]; p = 0,088	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Responsekriterium 7 Punkte	3,7 vs. 1,8 Monate HR: 0,64 [0,41; 1,01]; p = 0,055	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung		
Globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität	3,7 vs. 2,4 Monate HR: 0,78 [0,49; 1,26]; p = 0,312	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	2,1 vs. 2,1 Monate HR: 0,78 [0,50; 1,22]; p = 0,280	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,1 vs. 1,4 Monate HR: 0,73 [0,47; 1,12]; p = 0,151	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	7,6 vs. 3,6 Monate HR: 0,65 [0,39; 1,10]; p = 0,109	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	4,8 vs. 2,1 Monate HR: 0,78 [0,49; 1,25]; p = 0,307	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	3,5 vs. 1,5 Monate HR: 0,76 [0,48; 1,19]; p = 0,227	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	87,1 vs. 13,1 Wochen HR: 0,56 [0,35; 0,90 ^d]; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	25,4 vs. 3,3 Wochen HR: 0,52 [0,34; 0,78]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UE	8,5 % vs. 14,9 % RR: 0,57 [0,24; 1,36]; p = 0,245	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Vinflunin;
 Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie (Datenschnitt vom 18.01.2017)
 (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Vinflunin Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
spezifische UE		
immunvermittelte UE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden	
immunvermittelte SUE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden	
immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden	
weitere spezifische UE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden	
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: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. d: Für die obere Grenze des Konfidenzintervalls liegen keine genaueren Angaben vor, sodass für die Nutzenbewertung angenommen wird, dass sie $\geq 0,90$ ist. e: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Reserch and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Vinflunin (Fragestellung 2: nach platinbasierter Chemotherapie)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Appetitlosigkeit: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Verstopfung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
Für immunvermittelte Nebenwirkungen und zu weiteren spezifischen UE liegen für die relevante Teilpopulation keine Ergebnisse vor.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 045 ausschließlich Effekte zugunsten von Pembrolizumab. Diese zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Symptome) und Nebenwirkungen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine Effekte zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab.

Nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie untersucht wurden, liegen im Dossier verwertbare Ergebnisse vor. So werden alle Ergebnisse zu spezifischen UE, insbesondere auch immunvermittelten UE, nur für die Gesamtpopulation der Studie ausgewertet, nicht aber für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung Vinflunin als Therapie im Falle der Zuordnung zur Vergleichsgruppe festgelegt wurde. Bei der hilfsweisen Betrachtung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in der Gesamtpopulation zeigen sich zwar Effekte zuungunsten von Pembrolizumab (immunvermittelte UE und immunvermittelte SUE). Auf Basis dieser Daten ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich in der relevanten Teilpopulation derart große negative Effekte für die UE zeigen, dass sie die positiven Effekte von Pembrolizumab infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die bereits eine platinbasierte Chemotherapie erhalten

haben, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen annimmt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Keynote 045

Bellmunt J, De Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376(11): 1015-1026.

Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel or vinflunine in subjects with recurrent or progressive metastatic urothelial cancer [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=074-14>.

Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel or vinflunine in subjects with recurrent or progressive metastatic urothelial cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 04.10.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40.

Merck Sharp & Dohme. A study of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for participants with advanced urothelial cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.08.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256436>.

Merck Sharp & Dohme. A study of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for participants with advanced urothelial cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.08.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02256436>.

MSD Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel or vinflunine in subjects with recurrent or progressive metastatic urothelial cancer: study MK-3475-045; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

MSD Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel or vinflunine in subjects with recurrent or progressive metastatic urothelial cancer; study MK-3475-045; Zusatzauswertung [unveröffentlicht]. 2017.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Erstlinie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	bei Frührezidiv (≤ 6 Monate): ▪ Vinflunin bei Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate): ▪ Vinflunin oder ▪ eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche infrage kommt)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1)

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

Fragestellung 1

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist, eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU sieht einzig die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin als Vergleichstherapie an. Dies begründet er mit Angaben in verschiedenen Leitlinien, nach denen für Patientinnen und Patienten, die nicht mit Cisplatin behandelt werden können, trotz fehlender Zulassung übereinstimmend die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin empfohlen werde. Klare Empfehlungen für weitere Kombinations- und Monotherapien würden in den Leitlinien nicht gegeben.

Die Betrachtung der relevanten Leitlinien zeigt, dass für die Behandlung von Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, differenzierte Aussagen getroffen werden. Die Leitlinien berücksichtigen bei ihren Empfehlungen unter anderem den Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten [17-20]. Der deutschen S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms ist zu entnehmen, dass für Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, keine Standardtherapie definiert wurde, da es sich um eine nicht einheitliche Patientengruppe handele. Zwar empfiehlt die S3-Leitlinie die Kombinationsbehandlung Carboplatin + Gemcitabin – trotz fehlender Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet – für Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Weiter wird dort jedoch auch darauf hingewiesen, dass insbesondere Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil kaum Nutzen aus einer Carboplatin-Kombinationschemotherapie ziehen, weshalb als Alternative für diese Patienten eine Monochemotherapie oder Best supportive Care in Betracht kämen. Die genannten Therapiealternativen berücksichtigt der pU bei der Wahl seiner Vergleichstherapie nicht.

Die vorliegende Nutzenbewertung zum Zusatznutzen von Pembrolizumab für Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist, erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 2

Für Patientinnen und Patienten, die mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt sind, hat der G-BA Vinflunin oder, bei Spätrezidiven nach > 6 bis 12 Monaten, alternativ eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der pU sieht abweichend davon neben Vinflunin auch Paclitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Aus Modul 4 B, Abschnitt 4.2.2 geht jedoch hervor, dass er die Taxane

lediglich für Patientinnen und Patienten mit Frührezidiven als zweckmäßige Vergleichstherapie ansieht. Gemäß seiner Einschlusskriterien stimmt der pU dahin gehend mit dem G-BA überein, dass bei Patientinnen und Patienten mit Spätrezidiv nur Vinflunin oder eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie sind.

Aus Sicht des pU stellen die Taxane Paclitaxel und Docetaxel – trotz fehlender Zulassung – neben Vinflunin alternative Vergleichstherapien dar. Der pU begründet seine Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um diese beiden Wirkstoffe mit einem Verweis auf nationale und internationale Leitlinien, die Taxane als Monotherapie empfehlen würden. Weitere Nachweise zur Vergleichbarkeit dieser Wirkstoffe mit Vinflunin legt der pU nicht vor.

Mit Vinflunin steht eine im Anwendungsgebiet zugelassene und empfohlene Vergleichstherapie zur Verfügung. Die Bewertung zum Zusatznutzen von Pembrolizumab für Patientinnen und Patienten, die mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt sind, erfolgt daher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A und 4 B)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Der pU unterscheidet in seinem Dossier die beiden Anwendungsgebiete A (Fragestellung 1) und B (Fragestellung 2).

Fragestellung 1

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab (Monotherapie) in der Erstlinienbehandlung im Vergleich zu der Kombinationschemotherapie Carboplatin + Gemcitabin bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom. Die Kombinationschemotherapie Carboplatin + Gemcitabin sieht der pU als Konkretisierung der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes an. Dem wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.1).

Zudem merkt der pU innerhalb seiner Fragestellung an, dass ausschließlich eine einarmige Studie mit Pembrolizumab vorliege. Er beabsichtigt daher die Ergebnisse dieser Studie den Ergebnissen von Studien mit der von ihm gewählten Vergleichstherapie deskriptiv gegenüberzustellen. Für diesen Vergleich sollen neben RCT auch nicht-randomisierte Studien, Beobachtungsstudien sowie retrospektive Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.

Die Fragestellung des pU sowie seine Einschlusskriterien für RCT sowie für die weiteren Untersuchungen sind bis auf die Beschränkung auf Studien mit der Kombinationstherapie

Carboplatin + Gemcitabin sachgerecht (siehe hierzu Abschnitt 2.6.1 der vorliegenden Bewertung).

Fragestellung 2

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab (Monotherapie) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger platinbasierter Therapie. Der pU beabsichtigt, auch Studien einzuschließen, in denen Pembrolizumab mit Paclitaxel oder Docetaxel verglichen wird.

Die Fragestellung des pU ist mit Ausnahme der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um die beiden im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Taxane Paclitaxel und Docetaxel sachgerecht (siehe Abschnitt 2.6.1 der vorliegenden Bewertung). In die vorliegende Bewertung werden nur Studien eingeschlossen, in denen Pembrolizumab mit Vinflunin oder (bei Spätrezidiven) alternativ mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie verglichen wird.

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

Da für Fragestellung 1 (vom pU dargestellt in Modul 4 A) für die vorliegende Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vorliegen, wird die zugehörige Methodik nachfolgend nicht weiter kommentiert. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die folgenden Kommentare entsprechend ausschließlich auf die Ausführungen des pU in Modul 4 B.

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse für Fragestellung 2 befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Das vom pU beschriebene Vorgehen ist sachgerecht.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt für beide Fragestellungen an, Design und Methodik eingeschlossener RCT mithilfe des CONSORT-Statements, und Design und Methodik nicht randomisierter Studien mithilfe des TREND-Statements zu beschreiben. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 045 stellt der pU die folgenden Merkmale dar: Alter, Geschlecht, ECOG-PS, geografische Region, Hautfarbe, Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung, Histologie, Raucherstatus, Vorliegen von Hirnmetastasen, Hämoglobinwert zu Baseline, Vorliegen von Lebermetastasen, Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie, Anzahl von Risikofaktoren, PD-L1 Expression, platinbasierte Vortherapie, Art der Vortherapie, Krankheitsstadium, Ausmaß der Metastasierung, Summe der Zielläsionen, Lage des Primärtumors, Vorliegen viszeraler Erkrankung.

Diese Merkmale sind zur Beschreibung der Studienpopulationen ausreichend, werden aber vom pU nur für die Gesamtpopulation, nicht aber für die relevante Teilpopulation, dargestellt. In der vorliegenden Bewertung werden zur Beschreibung der Studie KEYNOTE 045 ergänzend die Ethnie der Patientinnen und Patienten sowie die Anteile von Studien- und Therapieabbrechern dargestellt.

Endpunkte

Der pU stellt folgende Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens dar: Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik (anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30) und Gesundheitszustand (anhand der VAS des EQ-5D, die der pU aber der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet), UE.

Die abschließende Auswahl der Endpunkte für die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Sie wird in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Metaanalysen / indirekte Vergleiche

Der pU verzichtet auf die Beschreibung einer Methodik zur Durchführung von Metaanalysen, da nur eine relevante Studie vorliege. Ebenso verzichtet er auf eine Beschreibung einer Methodik für indirekte Vergleiche, da ein indirekter Vergleich entfallt. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Sensitivitätsanalysen

Für die vom pU eingeschlossene Studie KEYNOTE 045 liegen 2 Datenschnitte vor. Zu jedem der beiden Datenschnitte legt der pU für die Gesamtpopulation 3 Arten von

Sensitivitätsanalysen vor, die die Auswirkungen des Behandlungswechsels vom Chemotherapiearm zu einer anti-PD-1/PD-L1-Therapie beurteilen sollen. Zu jeder der 3 Sensitivitätsanalysearten gibt er als Quelle Veröffentlichungen an, ohne auf die genaue Umsetzung im Dossier einzugehen. Da der pU diese Sensitivitätsanalysen nicht für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung vorlegt, hat das Fehlen genauerer Angaben zur Methodik für diese Bewertung keine Auswirkung.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Für die Nutzenbewertung wird eine relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 045 herangezogen. Für diese liegen keine Subgruppenanalysen vor. Deshalb wird die vom pU angegebene Methodik nicht kommentiert.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienlisten des pU

Die Überprüfung der Studienlisten des pU zu RCT für die einzelnen Fragestellungen ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [21,22].

Zusammenfassung

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

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

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Pembrolizumab gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU zu weiteren Untersuchungen ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate bibliografische Recherche zur Kombinationschemotherapie Gemcitabin + Carboplatin durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zur Kombinationschemotherapie Gemcitabin + Carboplatin durchgeführt.

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

Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [21,22].

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Pembrolizumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der

Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit des Studienpools.

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

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit der vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen (siehe Abschnitt 2.3).

2.6.2.3.2 Studienpool

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinie)

Der pU schließt für Fragestellung 1 die einarmige Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 052 ein. Für Ergebnisse zur vom pU gewählten Vergleichstherapie Carboplatin + Gemcitabin legt er die Studien Bellmunt 2001, Carles 2000, Linardou 2004, De Santis 2012, Sella 2012 und Kim 2015 vor. Dabei handelt es sich mit Ausnahme von De Santis 2012 (RCT) und Kim 2015 (retrospektive Vergleichsstudie) um einarmige Studien.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens insgesamt nicht geeignet.

Nähere Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 2.3 dieser Nutzenbewertung.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie

Der pU schließt für Fragestellung 2 die Studie KEYNOTE 045 ein. Die Studie ist eine RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit Vinflunin, Paclitxel oder Docetaxel. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die bereits eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben. Dabei konnte es sich um eine adjuvante, neoadjuvante oder eine Therapie für das metastasierende oder lokal fortgeschrittene Stadium handeln.

Die Studie ist bezüglich ihrer Patientenselektion, der Intervention und des Vorliegens patientenrelevanter Endpunkte für die Nutzenbewertung relevant. Eine Einschränkung ergibt sich jedoch aus der Vergleichstherapie. Relevant für die vorliegende Bewertung ist nur der Vergleich Pembrolizumab vs. Vinflunin. Daher wird nur die Teilpopulation der Studie in die Bewertung eingeschlossen, für die Vinflunin (bereits vor der Randomisierung) die

Chemotherapie der Wahl war und die in der Vergleichsgruppe auch Vinflunin erhalten hat. Aufgrund des Studiendesigns und der Auswertungen des pU liegen verwertbare Ergebnisse für diese Teilpopulation vor. Nähere Angaben hierzu finden sich in Abschnitt 2.6.2.4.1.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Kommentare in diesem Abschnitt beziehen sich auf Fragestellung 2 und die Studie KEYNOTE 045, da der pU für Fragestellung 1 keine RCT vorlegt. Die Kommentierung der vom pU die Fragestellung 1 eingeschlossenen weiteren Untersuchungen erfolgt in Abschnitt 2.6.2.7 dieses Berichts.

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zu Design und Population der Studie KEYNOTE 045 sind ausreichend. Die Studie KEYNOTE 045 ist eine RCT, in der Pembrolizumab mit einer Chemotherapie verglichen wird. Bei der Chemotherapie konnten die Prüferärzte zwischen Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel wählen, wobei die Zuordnung zur jeweiligen Chemotherapie bereits vor der Randomisierung stattfand.

Der pU zieht für seine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab die gesamte Studienpopulation heran, da er neben Vinflunin auch die Taxane Paclitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie ansieht. Er weist darauf hin, dass Vinflunin in Deutschland die einzige zugelassene und empfohlene Therapieoption ist, während in anderen Ländern wie beispielsweise den USA weder eine Zulassung noch die Verfügbarkeit gegeben sei. Der pU versucht in einer retrospektiven Befragung festzustellen, mit welcher Begründung sich die Prüferärzte für oder gegen eine Chemotherapie mit Vinflunin entschieden haben. Er will damit begründen, dass die Entscheidungen für oder gegen Vinflunin auf Basis der individuellen Situation im Prüfzentrum und anhand der Empfehlungen in Leitlinien gefällt wurden. Die vorliegende Nutzenbewertung orientiert sich jedoch am Zulassungsstatus in Deutschland und zieht deshalb nur die relevante Teilpopulation derer heran, die vor der Randomisierung Vinflunin zugeteilt wurden.

Zusammenfassend ist die Begründung des pU nicht ausreichend, um die gesamte Studienpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab heranzuziehen. Wie in Abschnitt 2.6.2.3.2 angegeben, wird ausschließlich die relevante Teilpopulation in die Bewertung eingeschlossen.

Für die vorliegende Bewertung ist einzig der Vergleich von Pembrolizumab vs. Vinflunin relevant. Die Zuweisung zu einer der 3 Therapien erfolgte bereits vor der Randomisierung, sodass auch im Pembrolizumabarm eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten vorliegt, die bei Zuordnung zum Chemotherapiearm Vinflunin erhalten hätten. Da der pU eine

Subgruppenanalyse für das Merkmal „Therapie nach Ermessen des Arztes“ mit den Ausprägungen Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel durchführt, kann aus der Studienpopulation eine randomisierte Vinflunin-Teilpopulation betrachtet werden. Ergebnisse für diese relevante Teilpopulation liegen mit Ausnahme der immunvermittelten UE und sonstigen spezifischen UE zu allen patientenrelevanten Endpunkten in den Subgruppenanalysen des pU in Modul 4 B vor. Die Studie wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die gesamte Studienpopulation für seine Bewertung heranzieht.

Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Patientinnen und Patienten mit Frührezidiv (≤ 6 Monate) oder mit Spätrezidiv (> 6 Monate bis 12 Monate). Für letztere kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie außer Vinflunin auch eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie infrage. Aus den vorliegenden Unterlagen zur Studie ist nicht ersichtlich, wie viele Patientinnen und Patienten mit Früh- oder mit Spätrezidiv in die Studie eingeschlossen wurden. Da in der vom pU eingeschlossenen Studie Vinflunin als Vergleichstherapie dient, welches sowohl nach Früh- und Spätrezidiv eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, ist dies in der vorliegenden Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass sich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 045 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der Anwendung verschiedener Therapieoptionen im Kontrollarm auf den deutschen Versorgungskontext übertragen ließen. Weitere Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 045 als niedrig und bezieht den Aspekt des offenen Studiendesigns auf Endpunktebene in die Bewertung des Verzerrungspotenzials ein. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

In Übereinstimmung mit dem pU wird das VZP des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingeschätzt. Zwar gibt es einige Aspekte, die eine gewisse Unsicherheit verursachen, jedoch wird nicht davon ausgegangen, dass diese die Ergebnissicherheit infrage stellen. So hatten zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts im Januar 2017 bezogen auf die Gesamtpopulation 18 (6,6 %) Patientinnen und Patienten des Kontrollarms zu einer Behandlung mit Pembrolizumab gewechselt. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten davon zur relevanten Teilpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung gehörten. Der Anteil in der

relevanten Teilpopulation liegt zwischen 0 % und 20 %. Ebenfalls ist unbekannt, wann diese Behandlungswechsel erfolgten und aus welchen Gründen die einzelnen Personen die Vinfluninbehandlung abgebrochen haben. Auch getrennte Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation für Patientinnen und Patienten, die auf Pembrolizumab wechselten einerseits, und jene, die nicht gewechselt haben andererseits könnten zu einer besseren Einschätzung der Datenlage beitragen. Weiterhin gibt der pU in Modul 4 B ohne Erklärung den Wald-Test zur Beurteilung des Gesamtüberlebens an, obwohl gemäß den Angaben des Studienprotokolls (einschließlich der Amendments) ein log-rank-Test geplant war.

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UE wird in Übereinstimmung mit dem pU ebenfalls als hoch bewertet. Zu Therapieabbrüchen liegen nur Informationen auf Basis der gesamten Studienpopulation vor, die etwa 3-mal so groß ist wie die interessierende Teilpopulation. Insgesamt finden Therapieabbrüche in der Gesamtpopulation in einem hohen Umfang statt (80 % im Pembrolizumabarm und 93 % im Chemotherapiearm). Sie führen dazu, dass die Beobachtung beendet wird und verschiedene dieser Gründe sind damit potenziell informativ bezüglich dieser Endpunkte. Sie weisen jeweils moderate Häufigkeitsunterschiede zwischen den Armen auf. Im Pembrolizumabarm im Vergleich zum Chemotherapiearm sind das: Progress 63 % vs. 56 %, UE 11 % vs. 15 %, Entscheidung des Prüfarztes 2 % vs. 10 % und Widerruf der Einwilligungserklärung 1 % vs. 11 %. Insgesamt ergibt sich damit ein unterschiedliches Profil von Abbruchgründen. Zudem lässt sich für den Progress nachvollziehen, dass ca. die Hälfte dieser Ereignisse im zweijährigen Studienverlauf früh und zudem versetzt, nämlich etwa bei 3,5 Monaten im Pembrolizumabarm und bei 2 Monaten im Chemotherapiearm auftraten. Daher wurde ein Großteil der Studienpopulation nur einen Bruchteil der Zeit des Studienverlaufs bezüglich Endpunkten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen beobachtet. Darüber hinaus ist nicht abzuschätzen, ob diese Endpunkte in beiden Studienarmen unterschiedlich lange beobachtet wurden. Diese Angaben gelten für die Gesamtpopulation. Da für die relevante Teilpopulation keine Angaben vorliegen, ergibt sich auch für diese ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für die patientenberichteten Endpunkte ist das Verzerrungspotenzial zudem aufgrund des offenen Studiendesigns bei subjektiven Endpunkten und potenziell informativen Zensierungen hoch. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Des Weiteren ist unklar, von wie vielen Patientinnen und Patienten Werte zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren Zeitpunkt im Studienverlauf vorlagen. Patientinnen und Patienten, für die lediglich ein Wert zu Studienbeginn vorliegt, werden hingegen vermutlich direkt nach Studienbeginn zensiert und liefern somit keine Informationen für die Analyse.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Morbidität

- Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): eingeschlossen

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [23]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Subskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ betrachtet der pU nicht als patientenrelevant und stellt sie daher nur ergänzend für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 045 dar. Der Einschätzung des pU wird gefolgt.

Für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 045 betrachtet der pU die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung für jede Subskala. Responsekriterium ist dabei die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn. Das gewählte Responsekriterium wird als adäquat erachtet [24].

Der pU sieht die Endpunkte Dyspnoe und Verstopfung grundsätzlich als schwere / schwerwiegende Symptome an. Für den Endpunkt Dyspnoe legt der pU zwei Publikationen vor, um diese Einstufung zu belegen [25,26]. Aus beiden geht jedoch nicht hervor, dass Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom Dyspnoe grundsätzlich als schwer / schwerwiegend empfinden. Zum Endpunkt Verstopfung gibt der pU an, dass betroffene Patientinnen und Patienten diese allgemein als unangenehm und belastend empfinden würden, vor allem bei schwerwiegendem Ausmaß. Laut seinen Aussagen konnte in der Studie KEYNOTE 045 gezeigt werden, dass es Fälle von schwerer Verstopfung nach CTCAE Grad ≥ 3 gab, weshalb er das Symptom in der vorliegenden Indikation als schwerwiegend einschätzt. Dabei ist unklar, ob der pU sich damit auf die Auswertungen der schweren UE bezieht. In der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 045 trat das Ereignis Verstopfung vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Pembrolizumabgruppe bei 3 (1,1 %) und in der Chemotherapiegruppe bei 8 (3,1 %) der Patientinnen und Patienten auf. Diese geringen Anteile rechtfertigen die Schlussfolgerung nicht, dass es sich bei dem – zudem

patientenberichteten – Endpunkt Verstopfung grundsätzlich um ein schwerwiegendes / schweres Symptom handelt. Allerdings gibt der pU nicht an, auf wie viele Patienten dies tatsächlich zutraf, sodass die Aussage anhand der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollzogen werden kann. Der Einschätzung des pU zum Schweregrad der Endpunkte Dyspnoe und Verstopfung wird daher nicht gefolgt, die Endpunkte werden für die Nutzenbewertung als nicht schwer / nicht schwerwiegend eingestuft.

Alle weiteren Endpunkte aus den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 stuft der pU als nicht schwer / nicht schwerwiegend ein. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

Die Erhebung des Endpunkts Gesundheitszustands über die EQ-5D VAS erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Abweichend vom pU, der die VAS des EQ-5D der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet, wird die VAS in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet (als Endpunkt Gesundheitszustand).

Der pU präsentiert für die EQ-5D VAS Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung, definiert über die Responsekriterien 7 und 10 Punkte. Die vom pU gewählten Responsekriterien werden für die Auswertung des EQ-5D VAS als adäquat erachtet [27].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Wie unter der Endpunktkategorie Morbidität beschrieben erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es enthält eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Der pU präsentiert für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 045 Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung. Responsekriterium ist auch hier eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der Skala gegenüber dem Ausgangswert. Das gewählte Responsekriterium ist adäquat.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Gesamtrate Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- Spezifische UE (häufige UE nach SOC, immunvermittelte UE): eingeschlossen, aber keine Daten zur relevanten Teilpopulation vorliegend

Zu den genannten Gesamtraten SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE liegen in Modul 4 B des Dossiers des pU Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Der pU stellt in Modul 4 B seines Dossiers folgende spezifische UE für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 045 dar:

- Anteile von Patientinnen und Patienten mit UE auf Ebene der SOC,
- Gesamtraten immunvermittelter UE,
- schwere und schwerwiegende immunvermittelter UE,
- Abbruch wegen immunvermittelter UE
- immunvermittelte UE auf Ebene der SOC und Preferred Terms (PT).

Auswertungen zu immunvermittelten und sonstigen spezifischen UE (häufige UE nach SOC und Preferred Term; immunvermittelte UE) liegen in den Studienunterlagen zur Studie KEYNOTE 045 lediglich für die Gesamtpopulation vor (siehe Anhang B). Auch in Modul 4 B stellt der pU für diese Endpunkte die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation nicht dar.

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU stellt in Modul 4 B des Dossiers ergänzend das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens dar. Diese Endpunkte sind nicht patientenrelevant, der pU zieht sie allerdings auch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Kaplan-Meier-Kurven zu patientenrelevanten Endpunkten liegen im Dossier nur für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 045 und nicht für die relevante Teilpopulation vor und werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht dargestellt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU betrachtet die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 045 als relevant für die Nutzenbewertung und legt daher in Modul 4 B des Dossiers Subgruppenanalysen basierend auf der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 045 vor. Darunter befindet sich eine Subgruppenanalyse für das Merkmal „Therapie nach Ermessen des Arztes“ mit den Ausprägungen Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel. Die Subgruppe für die Ausprägung Vinflunin entspricht der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 045. Subgruppenauswertungen für die relevante Teilpopulation liegen im Dossier nicht vor, weshalb keine Aussage zu möglichen Effektmodifikationen gemacht werden kann.

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

Im Dossier des pU wurden für die beiden Fragestellungen 1 und 2 keine adjustierten indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet ist (Fragestellung 1) schließt der pU unter anderem einen einzelnen Arm der retrospektiven vergleichenden Analyse Kim 2015 ein. Dieser wird in den Abschnitten 2.3.1 und 2.6.2.7 beschrieben und kommentiert.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 1), schließt der pU einzelne Arme verschiedener Studien ein. Da die vom pU vorgelegten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3), werden die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien nicht kommentiert.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie (Fragestellung 2) zieht der pU keine weiteren Untersuchungen heran.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Fragestellung 1

Der pU stellt dar, dass die Nutzenbewertung für Fragestellung 1 auf einer deskriptiven Gegenüberstellung der Zulassungsstudie von Pembrolizumab (KEYNOTE 052) mit 4 einarmigen Studien sowie jeweils einem Studienarm aus einer RCT und einer retrospektiven Studie zur Vergleichstherapie des pU basiert. Er erläutert, dass keine der Studien zur Vergleichstherapie die patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Auch für den Endpunkt UE lägen in keiner der Studien vergleichbar umfassende Daten wie in der KEYNOTE 052 vor. Explizite Aussagen zur Aussagekraft der von ihm vorgelegten Daten trifft der pU nicht.

Die vom pU vorgelegte Evidenz ist insgesamt von nicht ausreichender Aussagesicherheit, um einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in dieser Fragestellung abzuleiten. Einen randomisierten Vergleich von Pembrolizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor.

Fragestellung 2

Der pU erläutert, dass er mit der RCT KEYNOTE 045 zum Vergleich von Pembrolizumab mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin eine direkt vergleichende Studie u. a. mit der vom G-BA benannten zVT Vinflunin einschließt. Diese bewertet er als Evidenz der Stufe 1b mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene und hoher Aussagesicherheit. Für einzelne Endpunkte geht der pU von einer geringeren Ergebnissicherheit aus. Insgesamt leitet der pU aus der Studie Hinweise auf einen Zusatznutzen ab.

Der pU weist daraufhin, dass – aufgrund der limitierten Anzahl der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten – neben Vinflunin auch Paclitaxel und Docetaxel trotz fehlender Zulassung in Deutschland zur Therapie des Urothelkarzinoms in der klinischen Praxis eingesetzt werden. Aus Sicht des pU zeigt sich in der Studie KEYNOTE 045 für diese 3 Chemotherapien ein homogenes Bild des Therapieeffekts, weshalb er eine Übertragbarkeit der Gesamtstudienresultate auf die deutsche Versorgungsrealität als gegeben ansieht.

Der Einschätzung des pU zur Aussagekraft der Studie KEYNOTE 045 wird gefolgt. Abweichend vom Vorgehen des pU werden für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch ausschließlich die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da Taxane in Deutschland für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nicht zugelassen sind.

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

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

Fragestellung 1

Der pU leitet in der Gesamtschau einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Begründet wird dies mit der Rate von Überlebenden nach 12 Monaten und der medianen Überlebenszeit, die beide höher sind als in den vom pU deskriptiv gegenübergestellten Vergleichsstudien, sowie mit der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Rate von SUE und der weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen einer zytotoxischen Chemotherapie in der Studie KEYNOTE 045.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Für die Ableitung eines Zusatznutzens sind die vom pU vorgelegten Daten nicht ausreichend. Daher ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab für Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist, nicht belegt (siehe auch Abschnitt 2.3).

Fragestellung 2

Der pU leitet insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit einer Reduktion des Sterberisikos sowie des Auftretens schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen. Zudem geht er von einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus. Allerdings beruht die Bewertung des pU auf der Gesamtpopulation der Studie, da nach seinen Angaben neben Vinflunin auch Paclitaxel und Docetaxel im klinischen Praxisalltag bei dem zugrundeliegenden Patientenkollektiv eingesetzt werden und er zudem in der Studie KEYNOTE 045 bei keinem Endpunkt einen systematischen Unterschied zwischen diesen 3 Chemotherapien sieht.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Da Taxane in Deutschland nicht für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms zugelassen sind, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab ausschließlich anhand der Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 045. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab (siehe Abschnitt 2.4.3.2) für Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden für die beiden Fragestellungen 1 und 2 keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab eingesetzt.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A und 4 B (jeweils Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Fragestellung 1

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Fragestellung 1) sowohl für Pembrolizumab als auch für die von ihm verwendete Vergleichstherapie Carboplatin + Gemcitabin, ausschließlich einarmige Studien und einzelne Studienarme verschiedener Studien heran. Der pU verweist hierzu auf die Ergebnisse der Studie De Santis 2012 [7], die aus seiner Sicht die Grundlage für die Empfehlung der Kombinationstherapie mit Carboplatin + Gemcitabin in verschiedenen Leitlinien darstellt. In dieser Studie zeige sich bei dem Patientenkollektiv mit ECOG-PS von ≥ 2 und viszerale Metastasen unter Behandlung mit Carboplatin + Gemcitabin eine überdurchschnittlich hohe Toxizität bei geringer Wirksamkeit (medianes Gesamtüberleben 5,5 Monate). Der pU weist darauf hin, dass in der einarmigen Pembrolizumab-Studie KEYNOTE 052 über 80 % der Patientinnen und Patienten viszerale Metastasen und über 40 % einen ECOG-PS ≥ 2 aufweisen. Weiter führt der pU aus, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei lokal fortgeschrittenem und metastasierendem Urothelkarzinom bereits durch die Phase 1b-Studie KEYNOTE 012 belegt sei. Der pU schlussfolgert daraus, dass in einer RCT Patienten mit den genannten Risikofaktoren einer gering wirksamen, aber hoch toxischen Chemotherapie ausgesetzt würden.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Der pU lässt unberücksichtigt, dass in Leitlinien für Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist, neben der Kombinationsbehandlung mit Carboplatin + Gemcitabin weitere Therapiealternativen empfohlen werden. So weist die vom pU selbst zitierte S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“ [17] darauf hin, dass für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 auch eine Monochemotherapie in Betracht kommt, da sie aus einer Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin kaum Nutzen ziehen (siehe auch Abschnitt 2.3.1). Zudem bezieht er sich mit KEYNOTE 012 auf eine Studie, die eine mit Cisplatin vorbehandelte Patientenpopulation umfasst.

Die Ausführungen des pU belegen insgesamt nicht, dass der Vergleich von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes im Rahmen einer RCT für das genannte Patientenkollektiv nicht sinnvoll ist.

Fragestellung 2

Der pU schließt für Fragestellung 2 keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab ein.

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

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

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten ergänzend dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Er beschreibt in Modul 4 A (jeweils Abschnitt 4.5.4), dass die Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt seien. Die EMA fordere regelmäßig, diese Endpunkte in onkologischen Studien zu untersuchen. Daher stellt der pU die genannten Endpunkte in seinem Dossier ergänzend dar.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Urothelkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulationen der beiden Fragestellungen charakterisiert er korrekt entsprechend der neu zugelassenen Anwendungsgebiete gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [28]. Demnach ist das zu bewertende Arzneimittel zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen als Monotherapie

- zum einen für Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung indiziert, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Fragestellung 1) und
- zum anderen nach einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie (Fragestellung 2).

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA entsprechend unterteilt sich die Zielpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten in Fragestellung 2 in Abhängigkeit davon, ob nach der vorherigen platinbasierten Chemotherapie ein Frührezidiv (≤ 6 Monate) oder ein Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate) auftritt. Diese Unterteilung der Zielpopulation nimmt der pU nicht vor. Weiterhin macht der G-BA im Beratungsgespräch differenzierte Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abhängigkeit davon, ob die vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv für eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie infrage kommen oder nicht.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem und / oder metastasierendem Urothelkarzinom kommen laut pU zu einem erheblichen Teil aufgrund von Komorbiditäten, Kontraindikationen oder aus Altersgründen nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie infrage. Insbesondere für diese Patientengruppe besteht ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der GKV-Patienten bei beiden Fragestellungen in mehreren Schritten:

1) Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Harnblase

Der pU legt seinen Berechnungen zur Größe der Zielpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) die für das Jahr 2017 prognostizierte Inzidenz der bösartigen Neuerkrankungen der Harnblase (ICD-10 C67) zugrunde.

Bei der Berechnung der Größe der Zielpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) geht der pU von der prognostizierten 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für das Jahr 2017 als Untergrenze aus und berechnet die Obergrenze entsprechend durch die Addition der prognostizierten 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2016 und der prognostizierten Inzidenz des Jahres 2017.

Bei der Berechnung der Inzidenz für das Jahr 2017 geht der pU von den geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) aus. Für die rohe Inzidenzrate bei Männern geht der pU von einem leichten Anstieg in den nächsten Jahren aus und legt daher die entsprechenden Angaben für die Jahre 2009 bis 2013 aus einer Datenabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zum Stand vom 03.11.2016 [29] der linearen Extrapolation zugrunde. Bei den Frauen geht der pU hingegen auf Basis der Daten für die Jahre 2009 bis 2013 von einer gleichbleibenden Inzidenzrate aus und nimmt somit die vom Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2016 geschätzte rohe Inzidenzrate [30] als konstant an. Unter Berücksichtigung der vom Statistischen Bundesamt prognostizierten Bevölkerungszahl [31] schätzt der pU für das Jahr 2017 16 824 neuerkrankte Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom (Fragestellung 1).

Der Berechnung der 5-Jahres-Prävalenz für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) legt der pU entsprechend die geschlechtsspezifische rohe Rate der 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2009 bis 2013 zugrunde. Angaben hierzu erhält er ebenfalls aus der Datenbankabfrage beim ZfKD zum Stand vom 03.11.2016 [29]. Bei der linearen Extrapolation geht der pU bei den Frauen von einer leicht sinkenden und bei den Männern von einer steigenden Prävalenz aus und schätzt somit für das Jahr 2016 47 599 und für das Jahr 2017 47 808 in den Vorjahren erkrankte Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom. Entsprechend ergeben sich 47 808 (5-Jahres-Prävalenz für 2017) bis 64 423 (5-Jahres-Prävalenz 2016 + Inzidenz 2017) Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom (Fragestellung 2).

2) Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom anderer Harnorgane

Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Karzinomen anderer Harnorgane entnimmt der pU einer gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2015 [29]. Hiernach traten im Jahr 2013 1306 neudiagnostizierte Fälle mit Nierenbeckenkarzinom (ICD-10 C65), 747 mit Harnleiterkarzinom (ICD-10 C66), 15 942 mit Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) und 725 mit einem sonstigen Karzinom der Harnorgane (ICD-10 C68) auf. Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2013 finden sich laut pU nur für das Harnblasenkarzinom (46 858 Patientinnen und Patienten).

3) Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane

a) Berechnung der Anteile bezogen auf das Jahr 2013

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 2013 (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.

- a1) Den Anteil der Urothelkarzinome an allen Harnblasenkarzinomen (ICD-10 C67) entnimmt der pU 4 regionalen Krebsregistern [32-35] und bildet hieraus den Mittelwert (93,51 %).
- a2) 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 [36] wurden europaweite epidemiologische Maße aus Krebsregistern zu seltenen urogenitale Krebserkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose in den Jahren 1995 bis 2002 erhoben. Hieraus ergibt sich ein 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 % [37]. Der pU berechnet aus beiden Studienangaben den nach Studiengröße gewichteten Mittelwert (92,37 %).
- a3) Schließlich entnimmt der pU Angaben zum Anteil der Urothelkarzinome an Karzinomen nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) ebenfalls aus 2 Studien: Eine zwischen 1973 und 2002 durchgeführte epidemiologische Studie aus den USA [38] ergibt einen Anteil von 54,98 %, aus der Publikation zum Projekt RARECARE ergibt sich ein Anteil von 65,68 % [36]. Der pU berechnet wiederum den nach Studiengröße gewichteten Mittelwert (62,76 %).
- a4) Im nächsten Rechenschritt ermittelt der pU die prozentuale Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der einzelnen Harnorgane bezogen auf alle Urothelkarzinome. Es ergeben sich 86,38 % Urothelkarzinome der Harnblase (ICD-10 C67), 10,99 % Urothelkarzinome des Nierenbeckens (ICD-10 C65) oder des Harnleiters (ICD-10 C66) und 2,64 % Urothelkarzinome nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) für das Jahr 2013.

b) Übertragung der Anteile auf das Jahr 2017

Diese prozentuale Verteilung überträgt der pU bei den nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) auf die für das Jahr 2017 prognostizierte Inzidenz für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67: 16 824, siehe Schritt 1). Der pU nimmt an, dass 93,51 % aller Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinomen ein Urothelkarzinom aufweisen (siehe Schritt 3 a1) und errechnet so 15 732 Patientinnen und Patienten. Analog zu Schritt 3 a4 geht der pU davon aus, dass die Urothelkarzinome der Harnblase (ICD-10 C67) einen Anteil von 86,38 % an allen

Urothelkarzinomen stellen und somit davon, dass die errechneten 15 732 Patientinnen und Patienten 86,38 % aller Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom darstellen. Entsprechend ergibt sich ein Anteil von 13,62 % Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinomen anderer Harnorgane (ICD-10 C65, C66, C68), die der pU hinzuaddiert. Hierdurch ermittelt der pU insgesamt 18 213 nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom (ICD-10 C65 bis C68) im Jahr 2017.

Bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) ergeben sich mit dem gleichen Vorgehen und bei entsprechender Übertragung der Annahmen auf die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017 (Untergrenze) beziehungsweise auf die Summe aus der prognostizierten 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2016 und der prognostizierten Inzidenz des Jahres 2017 (Obergrenze) des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) 51 745 bis 69 741 Erkrankte mit Urothelkarzinom (ICD-10 C65 bis C68) im Jahr 2017.

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 metastasierendem Urothelkarzinom im Stadium IV nach UICC in Frage kommen. Dies entspricht einem Primärtumor im Stadium T4b oder einem Tumor mit Lymphknoten- und / oder Fernmetastasierung nach TNM-Klassifikation [17]. Um die entsprechende Patientenzahl zu bestimmen, zieht der pU Angaben zur Stadienverteilung des Harnblasenkarzinoms heran und überträgt diese auf die zuvor ermittelte Verteilung der Patientinnen und Patienten mit einem Urothelkarzinom.

a) Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose

Angaben zur Stadienverteilung des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) bei Diagnosestellung gewinnt der pU aus Auswertungen des Gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) [39] sowie des Krebsregisters Oberfranken [35]. Der pU führt aus, dass nach der TNM-Klassifikation in situ Tumore (Tis) und nicht invasive papilläre Tumore (Ta) der Harnblase nicht als bösartig klassifiziert werden und berücksichtigt daher jeweils das Stadium 0 (GKR) beziehungsweise die Stadien 0a und 0is (Krebsregister Oberfranken) nicht. Aus den Angaben der beiden verwendeten Krebsregister bildet der pU jeweils den Mittelwert pro Stadium nach UICC (Stadium I: 29,8 %, Stadium II: 19,7 %, Stadium III: 8,4 %, Stadium IV: 12,6 %).

Den Anteil in Stadium IV nach UICC überträgt der pU jeweils auf die nicht vorbehandelten (Fragestellung 1) beziehungsweise vorbehandelten (Fragestellung 2) Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom (siehe Schritt 3b). Es ergeben sich laut pU 2295 nicht vorbehandelte beziehungsweise 6521 bis 8787 vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV bei Diagnosestellung.

b) 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 2016 mit dem gleichen Vorgehen, das auch bei der Prognose der Inzidenz für das Jahr 2017 Anwendung fand (siehe Schritt 1). Es ergeben sich 16 400 Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom für das Jahr 2016, davon befinden sich 4887 im Stadium I (29,8 %) und 4608 in Stadium II oder III (28,1 %) nach UICC (siehe Schritt 4a).

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 TNM-Stadien Ta, T1 und Tis nach TUR mittels logistischer Regression ausgewertet wurden [40]. 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 [41], die zwischen 1986 und 2003 eine radikale Zystektomie erhielten. Bei 17,9 % der Patientinnen und Patienten finden sich hierin innerhalb eines Jahres nach der Operation Fernmetastasen und damit ein Fortschreiten der Erkrankung ins Stadium IV nach UICC (betrachtet wurde hierbei die mediane Zeit bis zur Metastasierung).

Der pU errechnet so 833 bis 973 Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom, die innerhalb eines Jahres aus den Stadien I bis III in das Stadium IV progredieren und addiert diese zu den nicht vorbehandelten (Fragestellung 1) beziehungsweise vorbehandelten (Fragestellung 2) Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV.

5) Nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Fragestellung 1)

Der pU gibt an, dass für rund 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 [42]. Hierbei wurde als einziges Kriterium dafür, ob eine Cisplatin-basierte Therapie für Patientinnen und Patienten geeignet ist oder nicht, eine eingeschränkte Nierenfunktion betrachtet, operationalisiert durch eine Kreatininclearance ≤ 60 ml / min / 1,73 m². Die Schwankungen in den Angaben ergeben sich durch die Anwendung verschiedener Berechnungsmethoden für die Bestimmung der Nierenfunktion (Formel nach Cockcroft-Gault beziehungsweise Jelliffe).

Somit ergeben sich laut pU 938 bis 1634 nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist.

6) Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Erstlinientherapie (Fragestellung 2)

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Erstlinientherapie entnimmt der pU einer Publikation zu einer internationalen retrospektiven Untersuchung [43]. In der RISC-Studie wurden in den Jahren 2006 bis 2011 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder muskelinvasivem Urothelkarzinom, die eine systemische Therapie erhalten haben, erfasst und ausgewertet. Hieraus ermittelt der pU einen Anteil von 38,36 % mit platinbasierter Erstlinientherapie, dies entspricht 2821 bis 3744 Patientinnen und Patienten.

7) Anzahl der Patientinnen und Patienten nach vorheriger Erstlinienchemotherapie (Fragestellung 2)

Der pU leitet den Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nach einer Erstlinienchemotherapie eine erneute Therapie erhalten, ebenfalls aus einer Auswertung zur RISC-Studie ab und gibt diesen mit 45,91 % an [44].

Hieraus ergeben sich 1295 bis 1719 Patientinnen und Patienten für diesen Rechenschritt.

8) GKV-Patienten in der Zielpopulation

Unter Annahme eines GKV-Anteils von 86,9 % errechnet der pU

- 815 bis 1420 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Fragestellung 1) und
- 1125 bis 1494 Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie (Fragestellung 2).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, stellt aber in der Gesamtschau für beide Fragestellungen eine Unterschätzung dar. Daneben führen einige vom pU herangezogene Quellen zu Unsicherheit. Dies wird im Folgenden weiter ausgeführt:

Zu Schritt 1)

Die bei der jeweiligen Prognose für das Jahr 2017 zugrunde gelegten Quellen [29,30] beinhalten keine Alterseinschränkung. Die sich daraus ergebende Überschätzung der Patientenzahlen ist allerdings als äußerst gering anzunehmen, da Kinder und Jugendliche nur sehr selten von Urothelkarzinomen betroffen sind. Die vom pU zur Prognose der Prävalenz bei Männern und Frauen für das Jahr 2017 aufgestellten linearen Regressionen weisen jeweils nur eine mäßige Modellanpassung auf.

Zu Schritt 3)

Bei Fragestellung 2 überträgt der pU die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit Karzinomen der Harnorgane sowie die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom, die jeweils auf Inzidenzen beruhen, auf die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2017 als Untergrenze sowie die Addition der 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2016 und der Inzidenz des Jahres 2017 als Obergrenze. Dieses Vorgehen ist mit Unsicherheit behaftet, da diese Anteilswerte bei prävalenten Patientinnen und Patienten abweichen können.

Die bei der Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane als der Harnblase zugrunde gelegten Quellen beziehen sich überwiegend nicht auf Deutschland und sind somit von fraglicher Repräsentativität. Da das Urothelkarzinom der Harnblase den Großteil der Urothelkarzinome stellt, haben die sich hieraus ergebenden Unsicherheiten aber nur einen geringen Einfluss auf die Abschätzung der Zielpopulation.

Zu Schritt 4)

Der pU nimmt an, dass sich Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom [28] im Stadium IV nach UICC-Klassifikation befinden [17]. Hieraus ergibt sich eine Unterschätzung der Größe der Zielpopulation in beiden Fragestellungen, da auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom zur jeweiligen Zielpopulation gehören. Dies umfasst z. B. Patientinnen und Patienten im Stadium III und gegebenenfalls sogar im Stadium II nach UICC.

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) im Stadium IV gewinnt der pU aus Auswertungen des GKR [39] sowie des Krebsregisters Oberfranken [35]. Hierbei ist anzumerken, dass insbesondere im GKR ein hoher Anteil von Fällen mit unbekanntem Tumorstadium enthalten ist (> 50 %), was zu Unsicherheit der angegebenen Anteile führt.

In Fragestellung 2 überträgt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IV nach UICC, der aus inzidenten Fällen ermittelt wurde, auf die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2017 beziehungsweise die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2016 + Inzidenz des Jahres 2017. Dies führt ebenfalls zu Unsicherheit, da die Verteilung der Stadien bei in den Vorjahren erkrankten Patientinnen und Patienten abweichen kann.

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 im Vorjahr in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und unter Therapie ins Stadium IV fortgeschritten ist. Auch hierbei würde sich eine höhere Fallzahl ergeben, wenn Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression ins Stadium III und gegebenenfalls auch ins Stadium II mit in der endgültigen Zielpopulation erfasst würden. Daneben weist die Berechnungskette einige Unsicherheiten auf. So bleibt beispielsweise bei der Berechnung unberücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten mit transurethraler Resektion (TUR) und/oder radikaler Zystektomie eine adjuvante beziehungsweise neoadjuvante Chemotherapie erhalten können und damit nicht mehr zur Zielpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) gehören. Auch fehlen Angaben dazu, in welchem Umfang Resektionen bei den anderen Harnorganen außer der Harnblase zur Anwendung kommen und welche Progressionswahrscheinlichkeit dabei nach der jeweiligen Operation zu erwarten ist. Die Daten der Quelle, der der pU die Progressionswahrscheinlichkeit nach TUR entnommen hat [40], sind überdies nicht mehr aktuell.

Zu Schritt 5)

Der vom pU angesetzte Anteil der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Fragestellung 1), ist mit starker Unsicherheit behaftet: Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der amerikanischen Registerstudie [42] auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich. Zur Vollständigkeit und damit Bewertung der Repräsentativität des in der Publikation zugrunde gelegten Registers fehlen Angaben. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinomen eingeschlossen. Zudem wurde in der Studie als einziges Kriterium dafür, dass Patientinnen und Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, die Nierenfunktion betrachtet. Es können aber grundsätzlich auch andere Ursachen, wie beispielsweise vorbestehende Neuropathien, Hörschädigungen oder Herzinsuffizienzen dazu führen, dass Patientinnen und Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind.

Zu Schritt 6)

Den hier ermittelten Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Erstlinientherapie entnimmt der pU einer Publikation zu Ergebnissen einer internationalen Registerstudie [43]. Auch hier ist die Vollständigkeit und Repräsentativität des Registers sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext fraglich.

Zu Schritt 7)

Der vom pU an dieser Stelle angesetzte Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nach einer Erstlinienchemotherapie eine erneute Therapie erhalten, lässt sich anhand der angegebenen Quelle nicht nachvollziehen [44]. Maximal können alle erwachsenen Patientinnen und

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinoms nach einer platinbasierten Erstlinientherapie für Pembrolizumab infrage kommen.

Fazit

Insgesamt ist bei der vom pU berechneten Zielpopulation in beiden Fragestellungen von einer Unterschätzung auszugehen, da der pU seine Berechnungen auf Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium IV einschränkt. Laut Fachinformation kommt eine Behandlung mit Pembrolizumab jedoch auch für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom infrage. Dies können z. B. Patientinnen und Patienten im Stadium III und gegebenenfalls sogar im Stadium II nach UICC sein.

Eine weitere Aufteilung der Zielpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten in Fragestellung 2 nach Auftreten eines Frührezidivs (≤ 6 Monate) oder eines Spätrezidivs (> 6 bis 12 Monate) gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nimmt der pU nicht vor.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Basierend auf einer linearen Regression auf Grundlage von Daten des RKI für die Jahre 2009 bis 2013 [30] sowie der vom Statistischen Bundesamt prognostizierten Bevölkerungszahl [31] geht der pU bei den Männern von einer geringen Zunahme der jährlichen Neuerkrankungen und der 5-Jahres-Prävalenz aus. Bei den Frauen geht er hingegen von einer leicht sinkenden Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2022 aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich für Fragestellung 1 in Modul 3 A und für Fragestellung 2 in Modul 3 B (jeweils Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom in Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Fragestellung 1), folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Der pU wählt hier die Kombinationstherapie Carboplatin + Gemcitabin mit Verweis auf Angaben in Leitlinien. Diese Kombinationstherapie ist in dem betreffenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen, wodurch Angaben zur Dosierung in den

jeweiligen Fachinformationen [45,46] fehlen. Die Angaben des pU können deshalb nicht bewertet werden (siehe auch Abschnitt 2.2).

Für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie (Fragestellung 2) hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):
 - Vinflunin
- Für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate):
 - Vinflunin oder
 - eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche infrage kommt)

Der pU gibt in Modul 3 B Abschnitt 3.1.1 des Dossiers mit Verweis auf Leitlinien an, dass neben Vinflunin auch Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel für die Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierenden Urothelkarzinoms empfohlen sind und benennt diese ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie. Im Folgenden stellt er jedoch nur die Kosten für die vom G-BA genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien dar. So gibt er die Kosten für eine Monotherapie mit Vinflunin sowie für Cisplatin + Gemcitabin in der Kombinationstherapie an.

Cisplatin kann gemäß Fachinformation auch als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierendem Harnblasenkarzinoms angewendet werden [47]. Zu den Kosten einer Cisplatin-Monotherapie macht der pU keine Angaben.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [12,13,28,47].

Pembrolizumab wird gemäß Fachinformation alle 3 Wochen mit einer Dosierung von 200 mg verabreicht [28]. Die Gabe von Vinflunin erfolgt gemäß Fachinformation [13] ebenfalls alle 3 Wochen mit einer Dosierung von 320 mg pro m² Körperoberfläche (KOF). Der pU nimmt jeweils 17 Behandlungstage pro Jahr an.

Gemcitabin ist in der Kombinationstherapie mit Cisplatin gemäß der Fachinformation an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus zu verabreichen [46]. Die Dosierung beträgt jeweils 1000 mg pro m² KOF. Der pU nimmt 39 Behandlungstage pro Jahr an.

Die Behandlungsdauer von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ergibt sich ebenfalls aus der Fachinformation von Gemcitabin [46]. Cisplatin wird am Tag 1 nach Gemcitabin oder am

Tag 2 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus mit einer Dosierung von 70 mg pro m² KOF gegeben. Der pU nimmt 13 Behandlungstage pro Jahr an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [13,28,46,47].

Der Verbrauch von Vinflunin, Gemcitabin und Cisplatin richtet sich nach der KOF. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße für Erwachsene gemäß der aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [48].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab sind mit Datenstand vom 01.09.2017 in der Lauer-Taxe auffindbar.

Die Kostenangaben zu Vinflunin, Cisplatin und Gemcitabin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2017 wieder.

Der pU legt seinen Berechnungen für Cisplatin Packungen mit je einer Infusionslösung in den Wirkstärken 50 mg und 100 mg zugrunde. Unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung ist jedoch die Verwendung von Packungen mit 10 Infusionslösungen in der Wirkstärke 50 mg wirtschaftlicher.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt für alle Wirkstoffe korrekt den Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe und setzt bei allen Wirkstoffen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Es können bei allen Therapien zusätzlich zu den vom pU berücksichtigten Kosten weitere Abrechnungsziffern gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) angesetzt werden [13,28,46,47]. Dazu zählen beispielsweise die Überwachung verschiedener Laborparameter (u. a. Schilddrüsen-, Nieren- und Leberfunktion) oder bei Vinflunin die gemäß Fachinformation vorgesehene Begleitmedikation mit Laxantien [13].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten von Pembrolizumab beziffert der pU mit 106 319,36 € Davon entfallen 105 010,36 € auf die Arzneimittelkosten, 1207,00 € auf die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Angaben sind plausibel. Laut pU entfallen 102,00 € auf weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Vinflunin gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 67 925,20 € an. Davon fallen 66 446,20 € für die Arzneimittelkosten und 1377,00 € für die Herstellung parenteraler

Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Diese Angaben sind ebenfalls plausibel. Auch für Vinflunin entfallen laut pU 102,00 € auf weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Der pU ermittelt für die Kombinationstherapie von Gemcitabin + Cisplatin Jahrestherapiekosten in Höhe von 17 018,05 € bis 17 119,32 €. Dies schließt Arzneimittelkosten für Cisplatin in Höhe von 1498,38 € und für Gemcitabin in Höhe von 9429,81 € ein. Bei Cisplatin würde die Verwendung einer wirtschaftlicheren Packungsgröße zu geringeren Arzneimittelkosten führen. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe fallen 1053,00 € für die Therapie mit Cisplatin und 3159,00 € für die Therapie mit Gemcitabin an. Dies ist plausibel. Weiterhin berechnet der pU für die Therapie mit Cisplatin Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 1643,86 € bis 1745,13 € und für die Therapie mit Gemcitabin zusätzliche Kosten in Höhe von 234,00 €.

Es können bei allen Therapien noch weitere Abrechnungsziffern gemäß EBM angesetzt werden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass mangels belastbarer Daten derzeit die Versorgungsanteile nicht abgeschätzt werden können.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Es ist in beiden Fragestellungen von einer Unterschätzung der vom pU berechneten Größe der GKV-Zielpopulation auszugehen. Der pU legt seinen Berechnungen lediglich Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium IV zugrunde, laut Fachinformation kommt aber eine Behandlung mit Pembrolizumab grundsätzlich auch für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom infrage. Dies können Patientinnen und Patienten der Stadien III und gegebenenfalls auch II nach UICC-Klassifikation sein.

Eine weitere Aufteilung der Zielpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten in Fragestellung 2 nach Auftreten eines Frührezidivs (≤ 6 Monate) oder eines Spätrezidivs (> 6 bis 12 Monate) gemäß den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nimmt der pU nicht vor.

Der pU stellt im Rahmen der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie „Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ (Fragestellung 1) die Kombinationstherapie Carboplatin + Gemcitabin dar. Diese Kombinationstherapie ist in diesem Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen und es fehlen dadurch Angaben zur üblichen Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen [45,46]. So bleibt unter anderem unklar, ob sich die in der Fachinformation von Gemcitabin angegebene Dosierung für die Indikation Ovarialkarzinom auch auf die Indikation Urothelkarzinom übertragen lässt, welcher GFR-Wert der Dosisberechnung von Carboplatin zugrunde gelegt (der pU nimmt hier 60 ml/min an) und welche Zykluslänge angenommen werden sollte (der pU nimmt hier einen 3-wöchigen Zyklus an). Insgesamt können die Angaben des pU hierdurch nicht bewertet werden.

Die vom pU angegebenen Jahreswerte für die Arzneimittelkosten für Pembrolizumab und Vinflunin sind plausibel sowie für die Kombination aus Cisplatin + Gemcitabin in der Größenordnung plausibel. Die bei allen Wirkstoffen angesetzten Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU berücksichtigt bei allen Wirkstoffen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen, es können aber jeweils weitere Abrechnungsziffern gemäß EBM angesetzt werden.

Cisplatin kann gemäß Fachinformation auch als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Harnblasenkarzinoms angewendet werden [47]. Zu den Kosten einer Cisplatin-Monotherapie macht der pU keine Angaben.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab

- in der Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen
- in der Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen sind je nach Therapielinie und Eignung einer Cisplatin-basierten Chemotherapie unterschiedlich.

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Erstlinie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	bei Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin bei Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche infrage kommt) 	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

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

Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Erstlinie)	815–1420	Die Angaben des pU stellen eine Unterschätzung dar. Der pU legt seinen Berechnungen lediglich Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium IV zugrunde, laut Fachinformation kommt eine Behandlung mit Pembrolizumab aber grundsätzlich auch für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom (Stadium III und gegebenenfalls auch Stadium II nach UICC) infrage. Eine weitere Aufteilung der Zielpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten nach Auftreten eines Früh- oder Spätrezidivs gemäß den Vorgaben des G-BA nimmt der pU nicht vor.
	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie. Davon:	1125–1494	
	mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)	Keine Angabe	
	mit einem Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate)	Keine Angabe	
<p>a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Erstlinie) (Fragestellung 1) oder nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie (Fragestellung 2)	106 319,36	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt einige Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen.
Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes: Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet ist (Fragestellung 1)	16 335,81	Diese Kombinationstherapie ist in dem betreffenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und es fehlen dadurch Angaben zur üblichen Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen. Hierdurch können die Angaben des pU nicht bewertet werden.
Vinflunin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie (Fragestellung 2)	67 925,20	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt einige Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen.
Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie ^b : Gemcitabin + Ciplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie (Fragestellung 2) mit einem Spätrezidiv (> 6 – 12 Monate)	17 018,05– 17 119,32	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt einige Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen.
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sowie die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. b: Für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche infrage kommt. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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. Die Patientenkarte 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 beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen 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 abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Ärzte im Hinblick auf mögliche

- Immunvermittelte Nebenwirkungen*
- Infusionsbedingte Reaktionen*

die mit der Anwendung von KEYTRUDA® zusammenhängen und wie diese behandelt werden können und um die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) in participants with advanced urothelial cancer (MK-3475-052/KEYNOTE-52): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335424>.
4. Merck Sharp & Dohme. A phase II clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) in subjects with advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20.
5. Bellmunt J, De Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(17): 2212-2215.
6. Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000; 59(1): 24-27.
7. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30(2): 191-199.
8. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II; results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5634-5639.
9. Kim YR, Lee JL, You D, Jeong IG, Song C, Hong B et al. Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76(1): 141-153.

10. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology* 2004; 64(3): 479-484.
11. Sella A, Kovel S. Combination of gemcitabine and carboplatin in urothelial cancer patients unfit for cisplatin due to impaired renal or cardiac function. *Int Braz J Urol* 2012; 38(1): 49-56.
12. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 08. 2017 [Zugriff: 26.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Pierre Fabre Pharma. Javlor 25 mg/ml: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 26.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumb: second line urothelial carcinoma; common technical document; module 2.7.3: summary of clinical efficacy [unveröffentlicht]. 2016.
15. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
17. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: Langversion 1.1 [online]. 11.2016 [Zugriff: 24.11.2017]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf.
18. Witjes JA, Lebet T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2017; 71(3): 462-475.
19. National Comprehensive Cancer Network. Bladder cancer: version 5. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2017.
20. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 3): iii40-iii48.
21. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-183.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
23. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
24. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, Te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. Qual Life Res 1997; 6(2): 103-108.
25. Dudgeon DJ, Lertzman M. Dyspnea in the advanced cancer patient. J Pain Symptom Manage 1998; 16(4): 212-219.
26. Singer S, Ziegler C, Schwalenberg T, Hinz A, Gotze H, Schulte T. Quality of life in patients with muscle invasive and non-muscle invasive bladder cancer. Support Care Cancer 2013; 21(5): 1383-1393.
27. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.
28. MSD Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel or vinflunine in subjects with recurrent or progressive metastatic urothelial cancer; study MK-3475-045; Zusatzauswertung [unveröffentlicht]. 2017.
29. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68) [online]. [Zugriff: 13.02.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
30. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf.
31. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand 31.12.2015 [online]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
32. Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen. Jahresbericht 2015 mit Datenreport 2013 [online]. 2015. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report_2015/EKR_NRW_2015_Jahresbericht_Internet_pro.pdf.

33. Bremer Krebsregister. Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011: 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters [online]. [Zugriff: 09.02.2017]. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2014.pdf>.
34. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2015: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011 [online]. [Zugriff: 09.02.2017]. URL: https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/krebs_in_hessen_2015_0.pdf.
35. Krebsregister Oberfranken, Tumorzentrum Oberfranken. Leistungsbericht des Krebsregisters Oberfranken und des Tumorzentrums Oberfranken für die Jahre 2002-2009 [online]. [Zugriff: 21.02.2017]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Jahresberichte/Jahresbericht_TZ_Bayreuth_2011.pdf.
36. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2011; 48(4): 456-464.
37. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, Kamat AM, Dinney CP, Grossman HB et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology* 2006; 67(3): 518-523.
38. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology* 2006; 68(6): 1164-1168.
39. 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 [online]. 2015 [Zugriff: 21.02.2017]. URL: <http://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte>.
40. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L 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.
41. Hautmann RE, Gschwend JE, De Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. 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.
42. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006; 107(3): 506-513.
43. Necchi A, Sonpavde G, Lo Vullo S, Giardiello D, Bamias A, Crabb SJ et al. Nomogram-based prediction of overall survival in patients with metastatic urothelial carcinoma receiving first-line platinum-based chemotherapy: retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). *Eur Urol* 2017; 71(2): 281-289.

44. Galsky MD, Chowdhury S, Bellmunt J, Wong YN, Recine F, Pal SK et al. Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with metastatic urothelial cancer (UC). J Clin Oncol 2013; 31(Suppl): Abstract 4525.
45. Accord Healthcare. Fachinformation CARBOPLATIN ACCORD (Carboplatin) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2015.
46. Fresenius Kabi. Fachinformation GEMCITABIN KABI (Gemcitabin) 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Januar 2015.
47. Accord Healthcare. Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Cisplatin) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2015.
48. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien zu Fragestellung 1

Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – non-RCT, Vergleich einzelner Studienarme: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht geeignet ist, Erstlinientherapie)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Pembrolizumab						
KEYNOTE 052	einarmig, offen	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem oder fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Urothelkarzinom, die bisher keine Vortherapie für dieses Krankheitsstadium erhalten haben und für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (ECOG-PS 2 und / oder Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 60 ml/min und / oder Hörverlust (CTCAE Grad ≥ 2) und / oder periphere Neuropathie (CTCAE Grad ≥ 2) und / oder Herzinsuffizienz Klasse III gemäß NYHA)	Pembrolizumab (N = 370)	Screening: bis 28 Tage vor Studienbeginn Behandlung: bis Krankheitsprogression ^b , Eintreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen, Rücknahme der Einverständniserklärung, Entscheidung des Prüfarztes für Abbruch, Begleiterkrankung, die eine Weiterbehandlung verhindert, Lost to Follow-up, Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten ^{c, d} Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, oder Ende der Studie (geschätzte Studiendauer 36 Monate)	77 Zentren in Australien, Dänemark, Guatemala, Irland, Israel, Italien, Kanada, Malaysia, Niederlande, Puerto Rico, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich 04/2015–laufend Datenschnitte: 01.09.2016 und 09.03.2017	primär: objektive Ansprechratesekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – non-RCT, Vergleich einzelner Studienarme: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht geeignet ist, Erstlinientherapie) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Gemcitabin + Carboplatin						
Bellmunt 2001	einarmig, offen	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem (Fernmetastasen oder im Beckenbereich) Urothelkarzinom, mit oder ohne Chemotherapie-Vorbehandlung ^e (für metastasierendes Stadium oder [neo]adjuvant), für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet war (WHO-PS 2 und / oder Kreatinin-Clearance < 1 ml/s)	Gemcitabin + Carboplatin (N = 16)	Screening: 3 Wochen Mediane Behandlungsdauer: 4 Zyklen (Gesamtstudiendauer: 69 Zyklen à 3 Wochen) Beobachtung: k. A.	Ort: k. A. Rekrutierung: 06/1997–07/1998	Toxizität, Tumoransprechen
Carles 2000	einarmig, offen	Erwachsene (< 80 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom ohne vorangegangene Chemotherapie Patientinnen und Patienten mit Kreatinin-Clearance 20–55 ml/min, Karnofsky PS ≥ 50 %	Gemcitabin + Carboplatin (N = 17)	Screening: k. A. Behandlung: maximal 6 Zyklen à 3 Wochen oder bis Krankheitsprogression Beobachtung: bis Tod oder Lost to follow-up	3 Zentren in Spanien 1997–1998	Tumoransprechen, Gesamtüberleben, Toxizität

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – non-RCT, Vergleich einzelner Studienarme: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht geeignet ist, Erstlinientherapie) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
De Santis 2012	RCT, parallel, Verblindung: k. A.	Erwachsene mit Urothelkarzinom, nicht entfernten Lymphknoten, Fernmetastasen, oder nicht operabler Primärtumor, ohne vorangegangene zytotoxische oder biologische systemische Therapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet war (WHO-PS 2 und / oder GFR 30–60 ml/min)	Gemcitabin + Carboplatin (N = 119) Methotrexat + Carboplatin + Vinblastin (N = 119) ^f	Screening: k. A. Behandlung: bis Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität Beobachtung: k. A.	29 Zentren in 12 Ländern Rekrutierung: 03/2001–03/2008	primär: Gesamtüberleben sekundär: objektive Ansprechrates, PFS, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
Kim 2015	retrospektiver Vergleich	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet war (GFR ≤ 60 ml/min/1,73 m ² , ECOG-PS 2, Herzinsuffizienz) Die Chemotherapie wurde sowohl adjuvant oder neoadjuvant als auch palliativ verabreicht	Gemcitabin + Carboplatin (N = 22) Gemcitabin + Cisplatin (Split-Dose-Regime) (N = 22) ^f	k. A.	Monozentrisch in Südkorea Behandlungszeitraum: 04/2011–08/2014	primär: Nierenfunktion (Veränderung während der ersten 2 Zyklen) sekundär: Nierenfunktion (über 6 Zyklen), Ansprechrates, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – non-RCT, Vergleich einzelner Studienarme: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht geeignet ist, Erstlinientherapie) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Linardou 2004	einarmig, offen	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht operablem oder metastasierendem Urothelkarzinom, ohne vorherige Chemotherapie für das fortgeschrittene und metastasierende Stadium; mindestens einer der folgenden Kriterien: ECOG-PS > 2 und / oder GFR < 50 ml/min und / oder Alter > 75 Jahre	Gemcitabin + Carboplatin (N = 58)	Screening: k. A. Behandlung: maximal 6 Zyklen à 3 Wochen oder bis Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität Beobachtung: bis Tod oder Lost to follow-up	multizentrisch in Griechenland Rekrutierung: 08/2000–05/2002	primär: Ansprechratesekundär: Gesamtüberleben, Zeit bis zur Progression, Toxizität
Sella 2012	einarmig, offen	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, Karnofsky-PS ≥ 40 % und für die eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet war (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min oder Ejektionsfraktion < 50 % oder kardiale Ischämie)	Gemcitabin + Carboplatin (N = 23)	Screening: k. A. Behandlung: bis Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität (mindestens 6 Zyklen geplant) Beobachtung: k. A.	Israel Zeitraum: k. A.	Gesamtüberleben, PFS, Ansprechrates, Toxizität

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – non-RCT, Vergleich einzelner Studienarme: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht geeignet ist, Erstlinientherapie) (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben (einschließlich Studiencharakteristika) zu verfügbaren Endpunkten aus Modul 4 des Dossiers.
b: Die Behandlung konnte über die Progression hinaus erfolgen, wenn die Patientin oder der Patient klinisch stabil war oder sich eine klinische Verbesserung zeigte.
c: Bei vollständigem Ansprechen oder stabiler Erkrankung konnte die Behandlung bei erneuter Progression unter bestimmten Voraussetzungen für maximal 1 Jahr wiederaufgenommen werden
d: Die Behandlung konnte bei vollständigem Ansprechen beendet werden, falls dem eine Behandlungszeit von mindestens 24 Wochen vorausging und Pembrolizumab wenigstens 2-mal nach Feststellen des vollständigen Ansprechens verabreicht wurde.
e: lediglich 2 Patientinnen oder Patienten erhielten eine Chemotherapie für das metastasierende Stadium (12,5 %)
f: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; GFR: glomeruläre Filtrationsrate;
k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association;
PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus;
WHO: Weltgesundheitsorganisation

Tabelle 22: Charakterisierung der Intervention – non-RCT, Vergleich einzelner Studienarme: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die Cisplatin-unverträglich sind, Erstlinientherapie)

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
KEYNOTE 052	<p>Pembrolizumab 200 mg i. v., alle 3 Wochen</p> <p>bei Auftreten bestimmter hämatologischer oder nicht-hämatologischer UE Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung möglich^a</p>	<p>Verbotene Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ monoklonale Antikörper gegen die Krebserkrankung (bis 4 Wochen vor Studienbeginn) ▪ sonstige Chemotherapie oder Strahlentherapie bis 2 Wochen vor Studienbeginn; adjuvante / neoadjuvante Therapie > 12 Monate vor Studienbeginn war erlaubt ▪ vorherige Immuntherapie mit PD-1-, PD-L1-, PD-L2- oder anderen T-Zell-Rezeptor-Inhibitoren <p>Verbotene Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische systemische Chemotherapien oder Biologika ▪ andere Immuntherapien ▪ andere Chemotherapien ▪ Bestrahlung ▪ Lebendimpfstoffe (ab 30 Tagen vor Studienbeginn) ▪ systemische Glukokortikoide (Ausnahme: ≤ 10 mg/Tag Prednisonäquivalent zur Behandlung von UE oder zur Prophylaxe und Behandlung von allergischen Reaktionen)
Bellmunt 2001	<p>Gemcitabin 1000 mg/m² i. v., am Tag 1 und 8, alle 3 Wochen + Carboplatin (Ziel-AUC von 5) i. v., am Tag 1, alle 3 Wochen^b</p> <p>Verzögerte Gabe und Dosisreduktion beim Auftreten bestimmter UE möglich</p>	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Chemotherapie für metastasierende Erkrankung oder als neoadjuvante / adjuvante Therapie erlaubt <p>Begleitbehandlung: keine Angaben</p>
Carles 2000	<p>Gemcitabin 1000 mg/m² i. v., am Tag 1 und 8, alle 3 Wochen + Carboplatin (Ziel-AUC von 5) i. v., am Tag 1, alle 3 Wochen</p> <p>Dosisreduktion beim Auftreten bestimmter UE möglich</p>	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine vorherige Chemotherapie erlaubt, 3 Patientinnen oder Patienten mit (neo)adjuvanter Chemotherapie vorbehandelt <p>Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ondansetron (8 mg) und Dexamethason zur Kontrolle von Erbrechen

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Charakterisierung der Intervention – non-RCT, Vergleich einzelner Studienarme: Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die Cisplatin-unverträglich sind, Erstlinientherapie) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
De Santis 2012	Gemcitabin 1000 mg/m ² i. v., am Tag 1 und 8, alle 3 Wochen + Carboplatin (Ziel-AUC von 4,5) i. v., am Tag 1, alle 3 Wochen Dosisverzögerung und Dosisreduktion beim Auftreten bestimmter UE möglich	Vorbehandlung ■ keine vorherige zytotoxische oder biologische systemische Therapie erlaubt
Kim 2015	Gemcitabin 1000 mg/m ² i. v., am Tag 1 und 8, alle 3 Wochen + Carboplatin (Ziel-AUC von 4,5) i. v., am Tag 1, alle 3 Wochen Dosisanpassung: k. A.	Vor- und Begleitbehandlung: k. A.
Linardou 2004	Gemcitabin 1000 mg/m ² i. v., am Tag 1 und 8, alle 3 Wochen + Carboplatin (Ziel-AUC von 4) i. v., am Tag 1, alle 3 Wochen Dosisverzögerung und Dosisreduktion beim Auftreten bestimmter UE möglich Dosisverzögerung > 3 Wochen führte zum Therapieabbruch	Vorbehandlung: ■ keine vorherige Chemotherapie für fortgeschrittene Erkrankung erlaubt ■ neoadjuvante oder adjuvante Behandlung ≥ 12 Monate vor Studienbeginn erlaubt Begleitbehandlung: ■ G-CSF im Falle von Neutropenie Grad 3-4
Sella 2012	Gemcitabin 1000 mg/m ² i. v., am Tag 1 und 8, alle 3 Wochen + Carboplatin (Ziel-AUC von 4,5) i. v., am Tag 1, alle 3 Wochen Dosisverzögerung und Dosisreduktion beim Auftreten bestimmter UE möglich (≤ 2 Dosisanpassungen waren erlaubt)	Vorbehandlung: ■ neoadjuvante oder adjuvante Behandlung ≥ 6 Monate vor Studienbeginn erlaubt Begleitbehandlung: ■ G-CSF bei hämatologischer Erholung > 2 Wochen von Grad 4 febriler Neutropenie
a: Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden weitgehend entsprechend den Anforderungen in den Fachinformationen vorgenommen. b: Nach dem Einschluss von 8 Patienten wurde die Dosis von Carboplatin von einer Ziel-AUC von 5 auf 4,5 reduziert. AUC: Fläche unter der Kurve; G-CSF: Granulocyte Growth-Stimulating Factor; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (nach platinbasierter Chemotherapie)

Die folgenden Tabellen zu Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 045. Für die relevante Teilpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) liegen keine Angaben zu immunvermittelten oder sonstigen spezifischen UE vor.

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 266	Chemotherapie N = 255
KEYNOTE 045 (Datenschnitt vom 07.09.2016)		
Gesamtrate UE	248 (93,2)	250 (98,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	53 (19,9)	130 (51,0)
Anaemie	46 (17,3)	91 (35,7)
febrile Neutropenie	0 (0,0)	19 (7,5)
Neutropenie	0 (0,0)	43 (16,9)
Herzerkrankungen	15 (5,6)	16 (6,3)
Endokrine Erkrankungen	28 (10,5)	4 (1,6)
Hypothyreose	17 (6,4)	3 (1,2)
Augenerkrankungen	20 (7,5)	17 (6,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	150 (56,4)	174 (68,2)
Abdominalschmerz	34 (12,8)	34 (13,3)
Schmerzen Oberbauch	9 (3,4)	14 (5,5)
Obstipation	50 (18,8)	81 (31,8)
Diarrhoe	43 (16,2)	48 (18,8)
Uebelkeit	55 (20,7)	73 (28,6)
Stomatitis	6 (2,3)	22 (8,6)
Erbrechen	39 (14,7)	34 (13,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	153 (57,5)	184 (72,2)
Asthenie	30 (11,3)	53 (20,8)
Ermuedung	69 (25,9)	86 (33,7)
Schleimhautentzuendung	5 (1,9)	20 (7,8)
Oedem peripher	26 (9,8)	40 (15,7)
Fieber	36 (13,5)	33 (12,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 266	Chemotherapie N = 255
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	105 (39,5)	94 (36,9)
Nasopharyngitis	14 (5,3)	4 (1,6)
Harnwegsinfektion	39 (14,7)	34 (13,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (9,4)	24 (9,4)
Untersuchungen	77 (28,9)	89 (34,9)
Alaninaminotransferase erhoehrt	14 (5,3)	4 (1,6)
Aspartataminotransferase erhoehrt	14 (5,3)	3 (1,2)
Kreatinin im Blut erhoehrt	13 (4,9)	15 (5,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,4)	38 (14,9)
Gewicht erniedrigt	24 (9,0)	21 (8,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,4)	20 (7,8)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	101 (38,0)	97 (38,0)
Appetit vermindert	56 (21,1)	53 (20,8)
Hyponatriaemie	15 (5,6)	18 (7,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	113 (42,5)	95 (37,3)
Arthralgie	24 (9,0)	30 (11,8)
Rueckenschmerzen	37 (13,9)	21 (8,2)
Myalgie	14 (5,3)	17 (6,7)
Schmerz in einer Extraemitaet	21 (7,9)	28 (11,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (6,8)	12 (4,7)
Erkrankungen des Nervensystems	58 (21,8)	105 (41,2)
Schwindelgefuehl	15 (5,6)	19 (7,5)
Geschmacksstoerung	7 (2,6)	18 (7,1)
Kopfschmerz	13 (4,9)	13 (5,1)
periphere Neuropathie	1 (0,4)	31 (12,2)
periphere sensorische Neuropathie	2 (0,8)	28 (11,0)
Psychiatrische Erkrankungen	38 (14,3)	43 (16,9)
Schlaflosigkeit	16 (6,0)	19 (7,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	72 (27,1)	45 (17,6)
akute Nierenschaedigung	15 (5,6)	7 (2,7)
Haematurie	30 (11,3)	20 (7,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 266	Chemotherapie N = 255
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	18 (6,8)	8 (3,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	91 (34,2)	75 (29,4)
Husten	38 (14,3)	18 (7,1)
Dyspnoe	33 (12,4)	23 (9,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	114 (42,9)	127 (49,8)
Alopezie	2 (0,8)	99 (38,8)
trockene Haut	14 (5,3)	9 (3,5)
Pruritus	62 (23,3)	14 (5,5)
Ausschlag	29 (10,9)	16 (6,3)
Gefaesserkrankungen	39 (14,7)	32 (12,5)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 266	Chemotherapie N = 255
KEYNOTE 045 (Datenschnitt vom 07.09.2016)		
Gesamtrate SUE	104 (39,1)	104 (40,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (2,6)	30 (11,8)
Anaemie	7 (2,6)	8 (3,1)
febrile Neutropenie	0 (0,0)	15 (5,9)
Neutropenie	0 (0,0)	5 (2,0)
Herzerkrankungen	4 (1,5)	4 (1,6)
Endokrine Erkrankungen	3 (1,1)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (4,5)	33 (12,9)
Abdominalschmerz	2 (0,8)	4 (1,6)
Kolitis	4 (1,5)	0 (0,0)
Obstipation	0 (0,0)	7 (2,7)
Diarrhoe	3 (1,1)	2 (0,8)
Ileus	0 (0,0)	3 (1,2)
Darmobstruktion	0 (0,0)	8 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (4,1)	15 (5,9)
Tod	1 (0,4)	4 (1,6)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3 (1,1)	0 (0,0)
Fieber	5 (1,9)	5 (2,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	37 (13,9)	32 (12,5)
Pneumonie	9 (3,4)	8 (3,1)
Sepsis	0 (0,0)	5 (2,0)
Harnwegsinfektion	12 (4,5)	12 (4,7)
Urosepsis	4 (1,5)	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (2,6)	5 (2,0)
Untersuchungen	3 (1,1)	7 (2,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	3 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	7 (2,6)	7 (2,7)
Dehydratation	3 (1,1)	2 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (1,9)	3 (1,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 266	Chemotherapie N = 255
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (3,0)	6 (2,4)
Krebsschmerzen	4 (1,5)	3 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,1)	4 (1,6)
Produktprobleme	4 (1,5)	0 (0,0)
Dislokation eines medizinischen Gerätes	3 (1,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (7,5)	16 (6,3)
akute Nierenschädigung	4 (1,5)	6 (2,4)
Haematurie	5 (1,9)	5 (2,0)
Harnwegsobstruktion	3 (1,1)	1 (0,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (1,1)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (4,5)	5 (2,0)
Dyspnoe	3 (1,1)	2 (0,8)
Pneumonitis	6 (2,3)	0 (0,0)
Gefaessserkrankungen	5 (1,9)	3 (1,2)

a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 25: Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3 , in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 266	Chemotherapie N = 255
KEYNOTE 045 (Datenschnitt vom 07.09.2016)		
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 3	139 (52,3)	160 (62,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (9,4)	76 (29,8)
Anaemie	22 (8,3)	31 (12,2)
febrile Neutropenie	0 (0,0)	19 (7,5)
Leukozytose	1 (0,4)	3 (1,2)
Leukopenie	0 (0,0)	5 (2,0)
Neutropenie	0 (0,0)	37 (14,5)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	3 (1,2)
Herzerkrankungen	3 (1,1)	4 (1,6)
Endokrine Erkrankungen	3 (1,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (7,5)	41 (16,1)
Abdominalschmerz	3 (1,1)	7 (2,7)
Obstipation	3 (1,1)	8 (3,1)
Diarrhoe	4 (1,5)	4 (1,6)
Ileus	1 (0,4)	3 (1,2)
Darmobstruktion	0 (0,0)	8 (3,1)
Uebelkeit	3 (1,1)	4 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (7,9)	38 (14,9)
Asthenie	2 (0,8)	13 (5,1)
Tod	1 (0,4)	4 (1,6)
Ermuedung	10 (3,8)	15 (5,9)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3 (1,1)	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	1 (0,4)	4 (1,6)
Fieber	2 (0,8)	3 (1,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	36 (13,5)	29 (11,4)
Pneumonie	7 (2,6)	7 (2,7)
Sepsis	1 (0,4)	6 (2,4)
Harnwegsinfektion	13 (4,9)	11 (4,3)
Urosepsis	4 (1,5)	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (2,3)	4 (1,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3 , in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 266	Chemotherapie N = 255
Untersuchungen	22 (8,3)	42 (16,5)
Alaninaminotransferase erhoeht	3 (1,1)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhoeht	6 (2,3)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	3 (1,1)	3 (1,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	4 (1,5)	1 (0,4)
Lymphozytenzahl erniedrigt	1 (0,4)	4 (1,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,4)	32 (12,5)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,4)	3 (1,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,4)	14 (5,5)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	31 (11,7)	28 (11,0)
Kachexie	3 (1,1)	0 (0,0)
Appetit vermindert	10 (3,8)	3 (1,2)
Dehydratation	4 (1,5)	3 (1,2)
Hyperkalzaemie	0 (0,0)	3 (1,2)
Hyponatriaemie	5 (1,9)	8 (3,1)
Hypophosphataemie	2 (0,8)	6 (2,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (5,3)	10 (3,9)
Arthralgie	0 (0,0)	3 (1,2)
Knochenschmerzen	3 (1,1)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extraemitaet	0 (0,0)	3 (1,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (4,1)	5 (2,0)
Krebsschmerzen	5 (1,9)	3 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,9)	17 (6,7)
periphere sensorische Neuropathie	0 (0,0)	5 (2,0)
Synkope	1 (0,4)	3 (1,2)
Produktprobleme	4 (1,5)	1 (0,4)
Dislokation eines medizinischen Geraetes	3 (1,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (10,2)	10 (3,9)
akute Nierenschaedigung	7 (2,6)	3 (1,2)
Haematurie	6 (2,3)	4 (1,6)
Hydronephrose	4 (1,5)	0 (0,0)
Harnwegsobstruktion	3 (1,1)	1 (0,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3 , in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 266	Chemotherapie N = 255
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (5,6)	9 (3,5)
Dyspnoe	5 (1,9)	3 (1,2)
Pneumonitis	5 (1,9)	0 (0,0)
Lungenembolie	3 (1,1)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,4)	6 (2,4)
Alopezie	0 (0,0)	3 (1,2)
Gefaesserkrankungen	11 (4,1)	4 (1,6)
Hypertonie	6 (2,3)	3 (1,2)

a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen 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
einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 26: Häufige UE, die zum Behandlungsabbruch führten (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 266	Chemotherapie N = 255
KEYNOTE 045 (Datenschnitt vom 07.09.2016)		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	22 (8,3)	32 (12,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	4 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,5)	5 (2,0)
Untersuchungen	3 (1,1)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	12 (4,7)
periphere Neuropathie	0 (0,0)	4 (1,6)
periphere sensorische Neuropathie	0 (0,0)	5 (2,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (1,1)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (2,3)	1 (0,4)
Pneumonitis	5 (1,9)	0 (0,0)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Ergebnisse (immunvermittelte UE) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: nach platinbasierter Vortherapie) – Gesamtpopulation

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Chemotherapie		Pembrolizumab vs. Chemotherapie HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 045 (Datenschnitt vom 18.01.2017)					
Gesamtrate immunvermittelte UE	266	92,4 [87,9; n. e.] 49 (18,4)	255	n. e. [n. e.; n. e.] 19 (7,5)	1,77 [1,02; 3,06] 0,041
Gesamtrate immunvermittelte SUE	266	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (6,4)	255	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (0,8)	4,88 [1,09; 21,81] 0,038
Gesamtrate immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	266	n. e. [n. e.; n. e.] 16 (6,0)	255	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (1,6)	2,21 (0,70; 6,99) 0,177
<p>a: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 / 1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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