



Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Pembrolizumab

Vom 16. März 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4 Therapiekosten.....	11
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16
5. Beschluss.....	19
6. Anhang.....	27
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B. Bewertungsverfahren	32
1. Bewertungsgrundlagen.....	32
2. Bewertungsentscheidung	32
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2 Nutzenbewertung	32
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	32
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
2.2.4 Therapiekosten.....	32

C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	42
5.2	Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH	57
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Margitta Retz.....	69
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	75
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 87	
5.6	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	94
5.7	Stellungnahme der DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie, DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	102
D.	Anlagen	124
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	124
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	138

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

In seiner Sitzung am 4. Februar 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 8. September, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte

Therapie geeignet sind, oder als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1)¹ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation (Zulassung vom 24. August 2017)

1. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.
2. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)
Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie
 - a) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)
 - Vinflunin
 - b) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate)
 - Vinfluninoder

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

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Für die Therapie des Urothelkarzinoms sind neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Cisplatin, Doxorubicin, Gemcitabin, Methotrexat, Nivolumab, Atezolizumab und Vinflunin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in der vorliegenden Therapiesituation nicht angezeigt.
- zu 3. Zur Arzneimitteltherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Therapie liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinoms wird von den Leitlinien einhellig Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin empfohlen.

Eine relevante Anzahl von Patienten ist allerdings nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet. Die von Leitlinien für dieses Patientenkollektiv insbesondere empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen. Patienten, die für Cisplatin ungeeignet sind, sind jedoch klinisch nicht als einheitliche Gruppe anzusehen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand kann alternativ zu Carboplatin mit Gemcitabin eine Monochemotherapie in Betracht gezogen werden. Ausgehend von der vorliegenden Evidenz kann keine eindeutige Empfehlung für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel abgeleitet werden. Der G-BA hat daher für die Teilpopulation der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind, eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Vinflunin weist in der Therapiesituation nach vorangegangener Cisplatin-basierter Chemotherapie bei insgesamt limitierter Evidenz aufgrund seiner Zulassungsstudie derzeit noch den umfassendsten Evidenzkörper auf. Im Rahmen der Zulassungsstudie

wurden jedoch vornehmlich Patienten untersucht, die innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie rezidierten. Vinflunin ist für diese Patienten mit frühem Rezidiv als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

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

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

In den für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie heranzuziehenden Leitlinien und unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz liegen, Vinflunin ausgenommen, keine Empfehlungen für eine anderweitige Monotherapie, beispielsweise mit Doxorubicin, vor.

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Teilanwendungsgebiet Ergebnisse einarmiger Studien bzw. einzelner Arme von vergleichenden Studien nicht-adjustiert gegenüber.

Auf Seiten der zu bewertenden Intervention gingen in den deskriptiven Vergleich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE052 ein. KEYNOTE052 ist eine multizentrische, nicht-randomisierte, offene, einarmige, Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom. Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung war die Studie noch nicht abgeschlossen. Eingeschlossen wurden 370 Patienten, die keine

vorangegangene systemische Chemotherapie erhalten hatten und nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet waren. Eine fehlende Eignung für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie wurde als gegeben erachtet, wenn der ECOG-Performance-Status ≥ 2 war, die Kreatinin-Clearance 60 ml/min unterschritt, ein schwerwiegender Hörverlust, eine schwerwiegende periphere Neuropathie vorlag oder wenn die Herzfunktion eingeschränkt war. Patienten, die für Therapien mit kurativer Intention in Frage kamen, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in der Studie fachinformationskonform in einer fixen Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen, für regelhaft insgesamt bis zu 24 Wochen.

Als primärer Endpunkt wurde das Ansprechen nach RECIST-Kriterien erhoben. Das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Dauer des Ansprechens wurden als sekundäre Endpunkte erhoben. Mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und der visuellen Analogskala des EQ-5D wurde die Symptomatik der Patienten explorativ erfasst. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 untersucht.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Kombination Carboplatin und Gemcitabin als Vergleichstherapie heran und hat entsprechend Studien identifiziert, in denen die Patienten die Kombination von Carboplatin und Gemcitabin erhielten. Vier der herangezogenen Studien waren einarmig (Bellmunt 2001 mit 16 eingeschlossenen Patienten, Carles 2000 mit 17 Patienten, Linardou 2004 mit 58 Patienten und Sella 2012 mit 23 Patienten). Darüber hinaus wurde ein einzelner Studienarm der Studie De Santis 2012 (119 Patienten) und des retrospektiven Vergleichs von Kim 2015 (22 Patienten) berücksichtigt.

Vor dem Hintergrund der bereits oben beschriebenen besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin und Gemcitabin grundsätzlich zu berücksichtigen.

Soweit die in den Studien als Komparator eingesetzte Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

In den Publikationen zu den Studien wurden unterschiedliche Endpunkte berichtet. So liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben nur aus 4 Studien vor; Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität fehlen in Gänze. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen wurden nur selektiv berichtet und sind daher unvollständig.

Gesamtbewertung

Insgesamt ist in der Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen von Pembrolizumab aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt. Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, die nicht allein durch systematische Verzerrung zustande gekommen sein könnten. Insbesondere die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des nicht-adjustierten Vergleichs liegen mit 11,0 Monaten im Vergleich zu 7,2 bis 10 Monaten unter Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin in einer Größenordnung, bei der nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass der Unterschied allein auf systematische Verzerrung zurückzuführen ist.

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorangegangener Cisplatin-basierter Chemotherapie liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der offenen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Studie KEYNOTE 045 vor.

In der noch laufenden Studie KEYNOTE 045 wurden an 120 Zentren weltweit erwachsene Patienten mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom und Progress nach vorangegangener platinbasierter Chemotherapie untersucht. Insgesamt wurden 542 Patienten eingeschlossen und im Interventionsarm mit Pembrolizumab (N = 270) beziehungsweise im Vergleichsarm (N = 272) mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes behandelt, wobei in letzterem die Wirkstoffe Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel zu Verfügung standen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden die Ergebnisse des Interventionsarms den Ergebnissen in der Gesamtpopulation des Vergleichsarms der Studie gegenübergestellt. Die Zuteilung zur jeweiligen Chemotherapie fand vor der Randomisierung statt. Daher ist es möglich, die Teilpopulation gesondert zu betrachten, die konform mit der europäischen Zulassung mit Vinflunin behandelt wurde, und zwar ohne die Randomisierung aufzuheben. Bewertungsrelevant sind somit diejenigen Patienten, die nach Maßgabe des Arztes bei Studienbeginn einer Vinflunin-Behandlung zugeteilt wurden (Interventionsarm: N = 82, Vergleichsarm: N = 90).

Die überwiegende Mehrheit der Patienten wies eine Fernmetastasierung auf; das Urothelkarzinom nur weniger Patienten war ausschließlich lokal fortgeschritten (Interventionsarm: 97,8% vs. 2,2%; Vergleichsarm: 97,1% vs 2,9%). Diese Verteilung wird als für den deutschen Versorgungskontext repräsentativ angesehen. Imbalancen bei weiteren Patientencharakteristika, insbesondere bei prognostisch relevanten (z.B. Lebermetastasierung), lagen nicht in einer bewertungsrelevanten Größenordnung vor, bzw. wurden durch geeignete Auswertungen vom Unternehmer hinreichend adressiert. Für die relevante Teilpopulation, die einer Behandlung mit Vinflunin zugeteilt wurde, lagen diesbezüglich, mit Ausnahme des Charakteristikums Lebermetastasen, keine Angaben vor. Insbesondere lagen für diese Population auch keine Angaben zum Ausmaß der PD-L1-Expression vor, die relevanten Einfluss auf die Prognose der Patienten nehmen kann.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in der KEYNOTE 045 Studie fachinformationskonform in einer fixen Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen, regelhaft für maximal 24 Wochen, sofern vorher keine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder inakzeptable Toxizität auftraten. Im Vergleichsarm wurden die Patienten abhängig von der Körperoberfläche mit 320 mg/m² Vinflunin behandelt.

Als primäre Studienendpunkte wurden das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben erhoben. Darüber hinaus wurde die Symptomatik mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D-Fragebogens und mittels der entsprechenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfasst. Letzterer lieferte zudem Ergebnisse zu Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Unerwünschte Ereignisse wurde ebenfalls berichtet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Pembrolizumab zeigte sich zum aktuellsten Datenschnitt vom 18. Januar 2017 eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der Behandlung mit Vinflunin (Hazard Ratio (HR): 0,60 [0,41; 0,87], p = 0,008). Die mediane Überlebenszeit in der Pembrolizumab-Gruppe betrug 10,8 Monate gegenüber 7,4 Monaten in der Vinflunin-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von im Median 3,4 Monaten erzielt wurde.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin vor.

Morbidität

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Statistisch signifikante Vorteile für Pembrolizumab lagen unter Berücksichtigung einer Responderschwelle von 10 Skalenpunkten für die Zeit bis zur Verschlechterung der Übelkeit und des Erbrechens (HR: 0,49 [0,28; 0,85]), der Dyspnoe (HR: 0,53 [0,31; 0,90]), der Appetitlosigkeit (0,53 [0,32; 0,87]) und der Verstopfung (0,41 [0,24; 0,70]) vor. Bei den weiteren Symptomskalen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

EQ-5D visuelle Analogskala

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung auf einer Skala von 0 bis 100 bewertet. Weder für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um 7 Punkte, noch für die Verschlechterung um 10 Punkte, ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Pembrolizumab und Vinflunin.

Auf Grundlage der Ergebnisse der Symptomskalen zu Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit sowie Verstopfung liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen von Pembrolizumab vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich in keiner der 6 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikant unterschiedliches Ergebnis im Vergleich der beiden herangezogenen Studienbehandlungen (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte).

Ein Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Lebensqualität ist auf Grundlage der vorliegenden Studienergebnisse nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse

Nahezu alle Patienten in der Studie KEYNOTE 045 erlitten während der Beobachtungszeit ein unerwünschtes Ereignis (Pembrolizumab 93,9 %, Vinflunin: 100 %). Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend dargestellt, da hiervon auch Schadensendpunkte umfasst sind, die als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet werden.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab liegen sowohl hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) mit CTCAE Grad ≥ 3 vor (HR: 0,52 [0,34; 0,78]), als auch hinsichtlich der Gesamtrate der schwerwiegenden UE (HR: 0,56 [0,35; 0,90]).

Die Rate der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unterschied sich unter Pembrolizumab und Vinflunin nicht statistisch signifikant voneinander.

Daten zu immunvermittelten UEs lagen für die relevante Teilpopulation der randomisiert einer Behandlung mit Vinflunin zugeteilten Patienten nicht vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der Behandlung mit Vinflunin ausschließlich positive Ergebnisse vor. Insbesondere für die Patienten belastende zytotoxische Nebenwirkungen einer Chemotherapie treten unter Pembrolizumab seltener auf.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebiets von Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis der Studie KEYNOTE 045 vor.

Bezüglich des Gesamtüberlebens, der krankheitsbedingten Symptomatik, als auch bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin. Auf Grundlage der vorliegenden Studienergebnisse stehen dem keine Nachteile gegenüber.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Abschwächung patientenrelevanter Symptome und insbesondere eine Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Zum Nachweis des Zusatznutzens liegt eine offene, randomisierte und aktiv-kontrollierte Studie vor (KEYNOTE 045). Das Verzerrungspotential auf Studienebene und bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und zur Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt anzusehen. Weiterhin fanden in geringem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensierungen in den Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte, wie auch für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, führen. Das Verzerrungspotenzial auf Ebene dieser Endpunkte wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit in der Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

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

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

Dem Beschluss werden bezüglich der Patienten in der Erstlinientherapie die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Herleitung der Patientenzahlen ist nachvollziehbar und plausibel, ist jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen. Unsicherheiten bestehen insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht in Frage kommen. In der den Angaben zugrunde gelegten amerikanischen Registerstudie wurden zum einen nur Patienten berücksichtigt, die mit einem Harnblasenkarzinom diagnostiziert wurden. Urothelkarzinome anderer Harnorgane blieben unberücksichtigt. Noch relevanter ist jedoch, dass zum anderen ausschließlich Patienten für eine Cisplatin-Therapie ungeeignet erachtet wurden und somit in die Registerstudie aufgenommen wurden, die eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Weitere Kontraindikationen für eine Cisplatin-haltige Therapie, wie beispielsweise das Vorliegen einer peripheren Neuropathie, einer bestehenden Schädigung des Gehörs und insbesondere einer Herzinsuffizienz wurden nicht herangezogen. Insgesamt ist aus den genannten Gründen

davon auszugehen, dass der Anteil Cisplatin-ungeeigneter Patienten an der Gesamtheit der vorliegenden Patientenpopulation höher ist als vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt. Die Patientenzahlen für die Erstlinien-Patienten sind daher potenziell unterschätzt.

Bezüglich der vorbehandelten Patienten werden dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu Nivolumab zugrunde gelegt, unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmer von Pembrolizumab, Nivolumab und Atezolizumab, sowie der Angaben aus den jeweiligen Dossierbewertungen des IQWiG.

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

Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. Nichtsdestotrotz stellen die Zahlen eine näherungsweise Schätzung auf Basis der derzeit in ihrer Größenordnung plausibelsten verfügbaren Angaben dar, auch unter Berücksichtigung der Herleitungen im Dossier zum vorliegenden Verfahren und zu Atezolizumab.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu KEYTRUDA® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2018).

Behandlungsdauer:

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

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie:

Die Evidenz für Behandlungsoptionen im Rahmen einer Erstlinienchemotherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten ist insgesamt limitiert. In den Leitlinien, die explizite Empfehlungen für die Erstlinienchemotherapie für diese Patienten geben, wird insbesondere die Kombination Carboplatin mit Gemcitabin empfohlen. Diese Kombination ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand kann alternativ eine Monochemotherapie in Betracht gezogen werden. Ausgehend von der vorliegenden Evidenz kann keine eindeutige Empfehlung für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel abgeleitet werden. Die Chemotherapie erfolgt nach Maßgabe des Arztes. Zu berücksichtigen sind hierbei die Wirkstoffe, die in der Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie diskutiert werden.

Vor diesem Hintergrund erachtet es der G-BA für nicht zielführend, die Therapiekosten anhand der Kosten für einzelne Therapieoptionen abzubilden und stellt fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Pembrolizumab</i>				
Pembrolizumab	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)				
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>				
patientenindividuell unterschiedlich				
2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie				
<i>Vinflunin</i>				
Vinflunin	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 1)²</i>				
Cisplatin	1 x alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	1	13 – 17
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 2)²</i>				
Cisplatin	5 Tage lang alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	5	65 – 85
<i>Cisplatin + Gemcitabin²</i>				

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Cisplatin	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Gemcitabin	Jeweils an Tagen 1, 8 und 15 eines 28 Tage Zyklus	13	3	39

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Pembrolizumab</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 DFL mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)					
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>					
patientenindividuell unterschiedlich					
2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie					
<i>Vinflunin</i>					
Vinflunin	320 mg/m ² KOF	604,8 mg	2 x 250 mg 3 x 50 mg	17	34 DFL mit 250 mg 51 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 1)²</i>					
Cisplatin	50 – 120 mg/m ² KOF	94,5 mg – 226,8 mg	1 x 100 mg – 2 x 100 mg 1 x 50 mg	13 – 17	13 DFL mit 100 mg – 34 DFL mit 100 mg 17 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin-Monotherapie (Dosierungsschema 2)²</i>					
Cisplatin	15 – 20	28,4 mg –	50 mg	65 – 85	65 DFL mit 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	mg/m ² KOF	37,8 mg			– 85 DFL mit 50 mg
<i>Cisplatin + Gemcitabin²</i>					
Cisplatin	70 mg/m ² KOF	132,3 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg	13	13 DFL mit 100 mg 13 DFL mit 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² KOF	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 DFL mit 1 000 mg
Verwendete Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche					

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pembrolizumab	3 274,02 € 100 mg, 1 DFL	3 088,54 € [1,77 € ³ ; 183,71 € ⁴]
Vinflunin	325,80 € 50 mg, 1 DFL	306,60 € [1,77 € ³ ; 17,43 € ⁴]
Vinflunin	1 583,32 € 250 mg, 1 DFL	1 494,40 € [1,77 € ³ ; 87,15 € ⁴]
Cisplatin	47,37 € 50 mg, 1 DFL	43,87 € [1,77 € ³ ; 1,73 € ⁴]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 DFL	71,39 € [1,77 € ³ ; 3,10 € ⁴]
Gemcitabin	74,21 € 1 000 mg, 1 DFL	69,44 € [1,77 € ³ ; 3,00 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018

³ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Wirkstoff Art der Leistung Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ⁵	Kosten pro Leistung ⁶	Behand- lungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin					
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag:					
Cisplatin Dosierungs- schema 1 ⁷	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	13 – 17	118,43 € – 154,87 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ⁸	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	13	118,43 €
Hydrisierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag:					
Cisplatin Dosierungs- schema 1	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	13 – 17	127,06 € – 258,87 €
Cisplatin Dosierungs- schema 2	10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 € (2,55 €, 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	65 – 85	635,31 € – 1 294,34 €

⁵ § 130 SGB V und § 130a SGB V.

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

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

⁸ Zusätzlich zur Hydrisierung.

Wirkstoff Art der Leistung Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ⁵	Kosten pro Leistung ⁶	Behand- lungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	10 x 1 000 ml: 35,47 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 43,91 €	9,77 € bis 15,23 €	13	127,06 €
	20 x 500 ml: 50,91 €	(2,55 €, 4,45 €)			– 197,96 €

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 17. Januar 2017, eingegangen am 18. Januar 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. März 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. März 2017 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 8. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. September 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Dezember 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Januar 2018 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. März 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. August 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	16. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Januar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Januar 2018 13. Februar 2018 27. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Januar 2018 (BAnz AT 22.03.2018 B1), wie folgt zu ändern:

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

Pembrolizumab

Beschluss vom: 16. März 2018

In Kraft getreten am: 16. März 2018

BAnz AT 04.04.2018 B4

Neue Anwendungsgebiete (laut Zulassung vom 24. August 2017):

1. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.
2. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- c) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

- Vinflunin

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

- Vinflunin

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vinflunin:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

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

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 045⁹:

Endpunktkategorie Endpunkt		Pembrolizumab		Vinflunin	Pembrolizumab vs. Vinflunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] ^a p-Wert ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben (18. Januar 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 (7. September 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					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden.					
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.]	86	2,4 [1,4; 3,6]	0,53 [0,32; 0,87]

⁹ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A17-46).

Endpunktkategorie Endpunkt		Pembrolizumab		Vinflunin	Pembrolizumab vs. Vinflunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] ^a p-Wert ^b
		32 (39,0)		45 (52,3)	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
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	87	3,0 [0,9; n. e.] ^d	0,56 [0,35; 0,90]

Endpunktkategorie Endpunkt		Pembrolizumab		Vinflunin	Pembrolizumab vs. Vinflunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] ^a p-Wert ^b
		35 (42,7)		49 (56,3)	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				
<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. Januar 2017; der Datenschnitt vom 7. September 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).</p> <p>Verwendete Abkürzungen: 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>					

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

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

ca. 800 bis 1 400 Patienten

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

ca. 1 500 bis 1 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu KEYTRUDA® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab	105 010,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
1. <u>Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)</u>	
patientenindividuell unterschiedlich	
2. <u>Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie</u>	
Vinflunin	66 446,20 €
Cisplatin-Monotherapie ¹⁰ (Dosierungsschema 1)	928,07 € - 3 173,05 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>127,06 € - 413,74 €</i>
Gesamt	1 055,13 € - 3 586,79 €
Cisplatin-Monotherapie ¹⁰ (Dosierungsschema 2)	2 851,55 € - 3 728,95 €

¹⁰ Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie kommt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patienten mit Rezidiv nach frühestens 6 - 12 Monaten in Frage.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	635,31 € - 1 294,34 €
Gesamt	3 486,86 € - 5 023,29 €
Cisplatin + Gemcitabin ¹⁰	6 914,70 € (Cisplatin: 1 498,38 €, Gemcitabin: 5 416,32 €)
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	245,49 € - 316,39 €
Gesamt	7 160,19 € - 7 231,09 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<i>Art der Leistung:</i>					
<i>a = Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</i>					
<i>b = Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung</i>					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	a	71 €	1	17	1 207 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1. <u>Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)</u>					
patientenindividuell unterschiedlich					
2. <u>Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie</u>					
Vinflunin	b	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin-Monotherapie	b	81 €	1 - 5	13 - 85	1 053 € - 6 885 €
<i>Cisplatin + Gemcitabin</i>					
Cisplatin	b	81 €	1	13	1 053 €
Gemcitabin	b	81 €	3	39	3 159 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Januar 2018 (BANz AT 22.03.2018 B1), wie folgt zu ändern:

I.

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

Pembrolizumab

Neue Anwendungsgebiete (laut Zulassung vom 24. August 2017):

1. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.
 2. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
 1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
 2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
 - a) Für Patienten mit einem Frührezidiv (\leq 6 Monate)
– Vinflunin
 - b) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($>$ 6 bis 12 Monate)
– Vinfluninoder
– Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vinflunin:
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Studienergebnisse nach Endpunkten:
1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 045¹:

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Vinflunin		Pembrolizumab vs. Vinflunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patient:innen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patient:innen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben (18. Januar 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 (7. September 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					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden.					
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
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

¹ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A17-46).



Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Vinfunin		Pembrolizumab vs. Vinfunin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
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				

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).

b: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test).

c: Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage des Datenschnitts vom 18. Januar 2017; der Datenschnitt vom 7. September 2016 wird ergänzend dargestellt.

d: In Modul 4 B ist die mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen angegeben; der Übersichtlichkeit halber erfolgte eine eigene Umrechnung in Monaten.

e: Eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode).

Verwendete Abkürzungen: 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; 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

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

1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

ca. 800 bis 1 400 Patienten

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

ca. 1 500 bis 1 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu KEYTRUDA[®] (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab	105 010,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)	
patientenindividuell unterschiedlich	
2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie	
Vinflunin	66 446,20 €
Cisplatin-Monotherapie ² (Dosierungsschema 1) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	928,07 € – 3 173,05 € 127,06 € – 413,74 €
Gesamt	1 055,13 € – 3 586,79 €
Cisplatin-Monotherapie ² (Dosierungsschema 2) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	2 851,55 € – 3 728,95 € 635,31 € – 1 294,34 €
Gesamt	3 486,86 € – 5 023,29 €
Cisplatin + Gemcitabin ² zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	6 914,70 € (Cisplatin: 1 498,38 €, Gemcitabin: 5 416,32 €) 245,49 € – 316,39 €
Gesamt	7 160,19 € – 7 231,09 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Art der Leistung:					
a = Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern					
b = Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	a	71 €	1	17	1 207 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)					
patientenindividuell unterschiedlich					
2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie					
Vinflunin	b	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin-Monotherapie	b	81 €	1 – 5	13 – 85	1 053 € – 6 885 €
Cisplatin + Gemcitabin					
Cisplatin	b	81 €	1	13	1 053 €
Gemcitabin	b	81 €	3	39	3 159 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende
Prof. Hecken² Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie kommt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patienten mit Rezidiv nach frühestens 6 bis 12 Monaten in Frage.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. September 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda®
- **Therapeutisches Gebiet:** Urothelkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD SHARP & DOHME GMBH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.12.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-09-15-D-311)

- [Modul 1 \(358,7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2067/2017-09-06_Modul1_Pembrolizumab.pdf)
- [Modul 2 \(353,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2068/2017-09-06_Modul2_Pembrolizumab.pdf)
- [Modul 3A \(1,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2069/2017-09-06_Modul3A_Pembrolizumab.pdf)

- [Modul 3B \(766,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2070/2017-09-06_Modul3B_Pembrolizumab.pdf)
- [Modul 4A \(5,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2071/2017-09-06_Modul4A_Pembrolizumab.pdf)
- [Modul 4B \(4,6 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2072/2017-09-06_Modul4B_Pembrolizumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,6 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2074/2017-12-15_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D-311.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda®)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ist:

1. Für Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind (Erstlinie)

- Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

2. Nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

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

- Vinflunin

oder

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

Stand der Information: August 2017

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(759,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2073/2017-12-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Pembrolizumab_D-311.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/>

15.12.2017

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2018
- Mündliche Anhörung: 22.01.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 15.01.2018 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.01.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

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

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Pembrolizumab%20-%202017-09-15-D-311>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Pembrolizumab - 2017-09-15-D-311). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 22.01.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.01.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/>

15.12.2017

- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/184/>)
- [Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/259/>)
- [Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/278/>)
- [Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/292/>)

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

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.01.2018 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 19.01.2018

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD SHARP & DOHME GMBH	05.01.2018
Pierre Fabre Pharma GmbH	20.12.2017
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG Prof. Retz	27.12.2017
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	02.01.2018
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.01.2018
Roche Pharma AG	05.01.2018
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie	05.01.2018

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Wendel-Schrief, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Tschiesner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sahakyan, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Simang, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pierre Fabre Pharma GmbH						
Rosé, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Edlich, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herrmann, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Glockner, Fr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr, Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Buhck, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hildebrandt, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Grimm, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	05.01.2018
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten entfällt

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 40, Zeile 22-29 ff	<p>Anmerkung: „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.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin ist im deutschen Versorgungskontext als einzige Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen.</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie <u>Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie):</u> Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</p> <p>In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinoms wird von den Leitlinien einhellig Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin empfohlen.</p> <p>Eine relevante Anzahl von Patienten ist allerdings nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet. Die von Leitlinien für dieses Patientenkollektiv insbesondere empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei der Wahl der Vergleichstherapie ist MSD im Anwendungsgebiet (AWG) Erstlinientherapie für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, dem G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gefolgt (1). • Die seitens des G-BA bestimmte zVT für das AWG ist eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes • Mit der offenen Formulierung „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ berücksichtigt der G-BA ausdrücklich sowohl die vorliegende Evidenz als auch die in der Versorgung bestehende Diskrepanz zwischen zugelassenen und verwendeten Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der G-BA führt hierzu weiter aus, dass für die Population der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet ist, von den Leitlinien die Therapie mit Carboplatin und Gemcitabin empfohlen wird, obwohl diese Therapie nicht zugelassen ist. • Für Patienten in der Erstlinientherapie mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind, wurde bislang keine Standardtherapie definiert. 	<p>Vor dem Hintergrund der bereits oben beschriebenen besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin und Gemcitabin grundsätzlich zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Für diese Patienten wird in allen relevanten Leitlinien trotz fehlender Zulassung ausdrücklich die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin empfohlen (2-6). • Für weitere Kombinations- oder Monotherapien wird in den S3 Leitlinien aufgrund der unzureichenden Evidenzlage keine Empfehlung gegeben: „Zur Verwendung von Monotherapien bei Patienten, die nicht geeignet für cisplatinhaltige Kombinationschemotherapien sind, lässt sich aufgrund der mangelnden Evidenz durch randomisierte Vergleichsstudien keine Empfehlung für oder gegen eine einzelne Substanz ableiten.“ (4) <p>Deswegen sieht MSD die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin im deutschen Versorgungskontext als <u>einzig relevante Therapie</u> in dem vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	
S. 12, Zeile 30- 31ff; S. 13, Zeile 8-12 ff	<p>Anmerkung: „Der pU nimmt einen rein deskriptiven Vergleich von Studienergebnissen zu Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin vor, der zudem auf einer lückenhaften Datenlage beruht.“</p> <p>„Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine</p>	<p>Insgesamt ist in der Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen von Pembrolizumab aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt. Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, die nicht allein durch systematische Verzerrung zustande gekommen sein könnten. Insbesondere die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des nicht-adjustierten Vergleichs liegen mit 11,0 Monaten im Vergleich zu 7,2 bis 10 Monaten unter Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin in einer Größenordnung, bei der nicht hinreichend</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist, legt der pU keine ausreichenden Daten vor. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab ist damit nicht belegt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Gesamtschau aller vorliegenden Informationen ergibt sich in der <u>Erstlinienbehandlung bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom</u> für Pembrolizumab im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin ein <u>Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</u></p> <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Dossier wurden die Ergebnisse der einarmigen Studie KEYNOTE 052 den Studienergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapie deskriptiv gegenübergestellt. Den Vorgaben des G-BA in Kapitel 5, Anlage II.6 der Verfahrensordnung folgend stellt ein indirekter Vergleich ohne Bezug zu einem gemeinsamen Brückenkomparator „keine valide Analyseverfahren dar“ (7). • Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es in besonders gelagerten 	<p>sicher ausgeschlossen werden kann, dass der Unterschied allein auf systematische Verzerrung zurückzuführen ist.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fallkonstellationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • So wurde in jüngeren Nutzenbewertungsverfahren in der Onkologie seitens des G-BA relative Effektmaße basierend auf nicht adjustierten indirekten Vergleichen akzeptiert (8, 9). Daher legt MSD ergänzend zu den Daten im Dossier mit der vorliegenden Stellungnahme Analysen zur Quantifizierung des Therapieeffekts von Pembrolizumab im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin vor (Anlage 1). • Aufgrund der eingeschränkten Datenlage für die zVT ist die Quantifizierung des Therapieeffekts nur für das Gesamtüberleben sowie einzelne hämatologische Nebenwirkungen (Neutropenien und Thrombozytopenien) möglich. • Für die Endpunkte Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber der Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin und damit eine deutliche Reduzierung des Sterberisikos (HR=0,55; 95 %-KI: [0,42; 0,71]; p<0,001) (Anlage 1). • Hinsichtlich des Auftretens von Neutropenien und 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Thrombozytopenien zeigen sich deutliche und statistisch signifikante Vorteile für Pembrolizumab: (Neutropenie: HR=0,060; 95 %-KI: [0,036; 0,098]; p<0,001 / Thrombozytopenie: HR=0,068; 95 %-KI: [0,040; 0,115]; p<0,001). Demnach reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zu Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin das Auftreten von Nebenwirkungen in hohem Maß (Anlage 1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden im Dossier für die Studie KEYNOTE 052 umfassend berichtet. In den Vergleichsstudien finden sich hierzu keine Angaben. Um eine Einschätzung des Ausmaßes im Vergleich zur zVT im Kontext der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu ermöglichen, werden von MSD ergänzende Analysen vorgelegt. Diese erfordern die <u>stark konservative Annahme</u>, dass eine Therapie mit <u>Carboplatin+Gemcitabin generell ohne immunonkologische Nebenwirkungen einhergeht</u>. Erwartungsgemäß zeigen sich Effekte zu Ungunsten von Pembrolizumab. Allerdings liegen diese in einer Größenordnung, bei der nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen (Immunvermittelte UEs: HR=7,70; 95 %-KI: [4,24; 13,97]; p<0,001 / Schwerwiegende immunvermittelte UEs: HR=6,18; 95 %-KI: [1,59; 23,97]; p=0,009 / Schwere immunvermittelte UEs: HR=6,46; 95 %-KI: [2,49; 16,78]; 	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>p<0,001) (Anlage 1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aus Sicht von MSD liegt im Anwendungsgebiet Erstlinientherapie für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, eine vom G-BA beschriebene Fallkonstellation vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens mittels Unterlagen niedriger Evidenzstufe im Sinne der bestverfügbaren Evidenz erfordert. • In der Gesamtschau aller vorliegenden Informationen ergibt sich somit gemäß AM-NutzenV § 5 Abs. 7 (10) in der Erstlinienbehandlung bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten für Pembrolizumab im Vergleich zur zVT ein <u>Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</u> 	
S. 55, Zeile 26-31	<p>Anmerkung: „Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Da Taxane in Deutschland nicht für die Therapie des fortgeschrittene 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.“</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorangegangener Cisplatin-basierter Chemotherapie liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.</p> <p>Bezüglich des Gesamtüberlebens, der krankheitsbedingten Symptomatik, als auch bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin. Auf Grundlage der vorliegenden Studienergebnisse stehen dem keine Nachteile gegenüber.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab erfolgt anhand der Gesamtstudienresultate der Studie KEYNOTE 045. Daraus ergibt sich ein <u>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</u> von Pembrolizumab für Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie.</p> <p>Begründung:</p> <p><u>Bewertungsrelevante Patientenpopulation</u></p> <p>In seiner Einschätzung berücksichtigt das IQWiG lediglich die Vinflunin-Subpopulation der Studie KEYNOTE 045 und leitet aus deren Ergebnissen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ab. Dieser Einschätzung wird seitens MSD nicht gefolgt:</p> <ul style="list-style-type: none">• In allen patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit konnten Vorteile für Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie gezeigt werden. Dieses Ergebnis zeigte sich unabhängig davon, ob der Fokus auf den Vergleich mit Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel gerichtet wird.	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Mit Ausnahme der Symptomskala Verstopfung lässt sich für keinen Endpunkt eine Effektmodifikation zwischen den drei Chemotherapien statistisch nachweisen. Insgesamt sind somit die Ergebnisse der Gesamtstudie KEYNOTE 045 bewertungsrelevant. • Paclitaxel und Docetaxel werden neben Vinflunin in internationalen Leitlinien benannt und für die Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierenden Urothelkarzinoms empfohlen (3-6). <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG erkennt für Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikante Verbesserungen in der Überlebensdauer, bei Symptomen, der weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an. In der Gesamtschau leitet das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.</p> <p>Dem kann nach Maßgabe der AM-NutzenV nicht gefolgt werden. Dort heißt es in § 5 Abs. 7 (10):</p> <p><i>„Für Arzneimittel nach Absatz 3 sind das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der</i></p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Erkrankung gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt zu quantifizieren:</i></p> <p><i>„1. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen;...“</i></p> <p>Die in der AM-NutzenV genannten Kriterien werden von Pembrolizumab erfüllt:</p> <p>Wie im Dossier (Modul 1, Modul 4B Abschnitt 4.1 und 4.4.2) gezeigt, reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie (Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel) das Sterberisiko, das Auftreten schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen und führt zudem zu einer deutlich verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Alle in § 5 Abs. 7 Nr. 1 Arzneimittel-Nutzenverordnung genannten Kriterien werden erfüllt. Da eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt, ist von einem erheblichen</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen auszugehen.	
S. 30, Tabell e 14, Zeile 9-10 ff	<p>Anmerkung: „Eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [15])“ (Erläuterung: Die Nutzenbewertung des IQWiG in Bezug auf den Endpunkt Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse basiert auf den Berechnungen eines relativen Risikos (RR). Demnach ergibt sich kein signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT.)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt das Hazard Ratio als adäquates Effektmaß zur Quantifizierung des Zusatznutzens. Demnach liegt ein signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT vor. <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnispräsentation des Dossiers beinhaltet sowohl für die Gesamtstudienpopulation als auch für die Vinflunin-Subgruppe stets eine Operationalisierung des Hazard Ratios (HR) aus einer Ereigniszeitanalyse, da hierbei ein 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	höherer Informationsgehalt in der Analyse berücksichtigt wird.	
S. 67, Zeile 20-22 ff	<p>Anmerkung: „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.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: MSD liefert die fehlenden Angaben zu den Kosten der Cisplatin Monotherapie (siehe Anlage II).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Anlagen:

Anlage 1: Ergänzende Analysen zur Studie KEYNOTE 052. Technischer Bericht, Tabellen, Abbildungen.

Anlage 2: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Cisplatin - Monotherapie“.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-126 - Pembrolizumab zur Behandlung des Urothelkarzinoms. 2016.
2. Alfred Witjes J, Lebret 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):462-75.
3. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
4. Leitlinienprogramm O. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. 2016.
5. National Comprehensive Cancer N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Bladder Cancer - Version 5. 2017.
6. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, James N, et al. Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer 2015.
7. Gemeinsamer B. Anlage II.6: Modul 4 - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Zugriff am: 04.01.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3528/2013-04-18_AnI2_6_Modul4.pdf.
8. Gemeinsamer B. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom). Zugriff am: 04.01.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4659/2017-11-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-288_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer B. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). Zugriff am: 04.01.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4723/2017-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-293_TrG.pdf.
10. BUNDESMINISTERIUM FÜR JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Zugriff am: 04.01.2018. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.

5.2 Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH

Datum	17.12.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda®
Stellungnahme von	Pierre Fabre Pharma GmbH

Vorbemerkung:

Am 15.12.2017 hat der G-BA den Bewertungsbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 568; Auftrag A17-46) gemäß § 35a SGB V zu Pembrolizumab im neuen Anwendungsgebiet „Urothelkarzinom“ veröffentlicht [1].

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

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Fragestellung 2: Patienten/-innen nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie – Patientencharakteristika der Vinflunin-Vergleichsgruppe</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt in den Kapiteln 2.1 und 2.4.1.2 seines Bewertungsberichts (Seiten 5 und 19), dass „die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation [...] ausschließlich die Patientinnen und Patienten aus der Pembrolizumab- bzw. Vergleichsgruppe, die bei der Zuteilung zur Vergleichsgruppe Vinflunin erhalten hätten bzw. haben, [umfasst].“ Wie das Institut anmerkt wurde „für alle Patientinnen und Patienten [...] bereits vor der Randomisierung von einem Arzt der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zur Vergleichsgruppe festgelegt. Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen der Studie sind somit ohne Aufhebung der Randomisierung grundsätzlich möglich.“</p> <p>Während der pU für die meisten patientenrelevanten Endpunkte Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen vorlegt, gibt er die Patientencharakteristika – wie durch das Institut konstatiert (Kapitel 2.4.1.2, Seite 22) – nur für die vollständigen Populationen (Pembrolizumab und Chemotherapie insgesamt) jedoch nicht für die relevanten Teilpopulationen an.</p> <p>Dennoch kommt das Institut zu dem Schluss, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, sowie auf Ebene des Co-Primary Endpoint Overall Survival niedrig ist (Kapitel 2.1 und 2.4.2.2, Seiten 6 und 26) und leitet aufgrund des statistisch signifikanten</p>	<p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden die Ergebnisse des Interventionsarms den Ergebnissen in der Gesamtpopulation des Vergleichsarms der Studie gegenübergestellt. Die Zuteilung zur jeweiligen Chemotherapie fand vor der Randomisierung statt. Daher ist es möglich, die Teilpopulation gesondert zu betrachten, die konform mit der europäischen Zulassung mit Vinflunin behandelt wurde, und zwar ohne die Randomisierung aufzuheben. Bewertungsrelevant sind somit diejenigen Patienten, die nach Maßgabe des Arztes bei Studienbeginn einer Vinflunin-Behandlung zugeteilt wurden (Interventionsarm: N = 82, Vergleichsarm: N = 90).</p> <p>Imbalancen bei weiteren Patientencharakteristika, insbesondere bei prognostisch relevanten (z.B. Lebermetastasierung), lagen nicht in einer bewertungsrelevanten Größenordnung vor, bzw. wurden durch geeignete Auswertungen vom Unternehmer hinreichend adressiert. Für die relevante Teilpopulation, die einer Behandlung mit Vinflunin zugeteilt wurde, lagen diesbezüglich, mit Ausnahme des Charakteristikums Lebermetastasen, keine Angaben vor. Insbesondere lagen für diese Population auch keine Angaben zum Ausmaß der PD-L1-Expression vor, die relevanten Einfluss auf die Prognose der Patienten nehmen kann.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterschieds in diesem Endpunkt zugunsten von Pembrolizumab einen Hinweis für einen Zusatznutzen ab.</p> <p>Pierre Fabre ist der Ansicht, dass eine solche Einschätzung nur nach Prüfung der Balance relevanter prognostischer Faktoren zwischen den relevanten Teilpopulationen getroffen werden kann. Wie o.a. wurden die betreffenden Patientencharakteristika jedoch nicht für die relevanten Teilpopulationen angegeben.</p> <p><i>Hintergrund des Einwands von Pierre Fabre:</i></p> <p><u>Prognostische Faktoren</u></p> <p>Seit den Publikation von Bellmunt J et al. 2010 [3] und Sonpavde et al. 2013 [4] wurden für die Zweitlinien-Situation des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms folgende negative prognostische Faktoren etabliert:</p> <p><i>Bellmunt-Faktoren:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• ECOG Performance Status > 0• Hämoglobin Konzentration < 10 g/dl• Vorhandensein von Lebermetastasen <p><i>Sonpavde-Ergänzung:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Kurzes Zeitintervall seit der vorherigen Chemotherapie (< 3 Mo.) <p>Die Analyse von Bellmunt et al. [3] zeigte, dass das mediane OS (95%KI) in Abhängigkeit von dem Vorliegen von keinem, einem, zwei oder drei negativen Prognose-Faktoren bei 14,2 (10,6-19,2), 7,3 (5,7-8,0), 3,8 (3,0-4,6) und 1,7 (0,7-3,2) Monaten liegt ($p < 0,0001$). Dies wurde durch die Arbeit von Sonpavde et al. [4] bestätigt. Hier lag das mediane OS (95%KI) bei Vorliegen von keine, einem, zwei oder</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																										
<p>drei/vier negativen Prognosefaktoren bei 12,2 (9,8-13,8), 6,7 (5,7-8,0), 5,1 (3,9-6,0) und 3,0 (2,5-4,0) Monaten (p<0,001).</p> <p>Dabei scheint das Vorliegen von Lebermetastasen von besonders negativer prognostischer Relevanz zu sein. So ergab eine Analyse von Castellano et al. [5] ein medianes OS von 11,7 Monaten (95%KI 9,5-13,9) für Patienten ohne Lebermetastasierung, während das mediane OS für Patienten mit einer solchen Metastasenlast bei nur 6,1 Monaten (95%KI 4,5-7,7) lag (p=0,001).</p> <p><u>Mögliche Imbalance in Bezug auf relevante prognostische Faktoren zwischen den relevanten Teilpopulationen der Keynote 045 Studie</u></p> <p>Im Rahmen einer Poster-Discussion auf dem diesjährigen Jahreskongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) stellte Frau Prof. De Santis zumindest für den Chemotherapie-Arm der Keynote 045 Studie eine nach Chemotherapie-Substanz differenzierte Übersicht der Patientencharakteristika vor [6]. Die betreffende Tabelle haben wir in übersetzter Fassung nachfolgend einkopiert.</p> <table border="1" data-bbox="138 970 1084 1375"> <thead> <tr> <th rowspan="2">n (%)</th> <th rowspan="2">Pembrolizumab (n=270)</th> <th colspan="4">Chemotherapie-Arm</th> </tr> <tr> <th>Alle^d (n=272)</th> <th>Paclitaxel (n=84)</th> <th>Docetaxel (n=84)</th> <th>Vinflunin (n=87)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medianes Alter (Range) [Jahre]</td> <td>68 (29-88)</td> <td>65 (26-84)</td> <td>65 (45-84)</td> <td>65 (26-84)</td> <td>65 (37-82)</td> </tr> <tr> <td>Männl, Geschlecht</td> <td>200 (74,1)</td> <td>202 (74,3)</td> <td>62 (73,8)</td> <td>63 (75,0)</td> <td>67 (77,0)</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS $\geq 1^a$</td> <td>145 (53,7)</td> <td>162 (59,6)</td> <td>51 (60,7)</td> <td>48 (57,1)</td> <td>52 (59,8)</td> </tr> <tr> <td>Lebermetastasen</td> <td>91 (33,7)</td> <td>95 (34,9)</td> <td>22 (26,2)</td> <td>24 (28,6)</td> <td>41 (47,1)</td> </tr> <tr> <td>Hämoglobin <10g/dL^b</td> <td>43 (15,9)</td> <td>44 (16,2)</td> <td>17 (20,2)</td> <td>13 (15,5)</td> <td>11 (12,6)</td> </tr> <tr> <td><3 Mo seit Komplettierung der letzten Therapie</td> <td>103 (38,1)</td> <td>104 (38,2)</td> <td>29 (34,5)</td> <td>39 (46,4)</td> <td>30 (34,5)</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 CPS ≥ 10</td> <td>74 (27,4)</td> <td>90 (33,1)</td> <td>26 (31,0)</td> <td>37 (44,0)</td> <td>20 (23,0)</td> </tr> <tr> <td>Risiko Faktoren^c</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	n (%)	Pembrolizumab (n=270)	Chemotherapie-Arm				Alle ^d (n=272)	Paclitaxel (n=84)	Docetaxel (n=84)	Vinflunin (n=87)	Medianes Alter (Range) [Jahre]	68 (29-88)	65 (26-84)	65 (45-84)	65 (26-84)	65 (37-82)	Männl, Geschlecht	200 (74,1)	202 (74,3)	62 (73,8)	63 (75,0)	67 (77,0)	ECOG PS $\geq 1^a$	145 (53,7)	162 (59,6)	51 (60,7)	48 (57,1)	52 (59,8)	Lebermetastasen	91 (33,7)	95 (34,9)	22 (26,2)	24 (28,6)	41 (47,1)	Hämoglobin <10g/dL ^b	43 (15,9)	44 (16,2)	17 (20,2)	13 (15,5)	11 (12,6)	<3 Mo seit Komplettierung der letzten Therapie	103 (38,1)	104 (38,2)	29 (34,5)	39 (46,4)	30 (34,5)	PD-L1 CPS ≥ 10	74 (27,4)	90 (33,1)	26 (31,0)	37 (44,0)	20 (23,0)	Risiko Faktoren ^c						
n (%)			Pembrolizumab (n=270)	Chemotherapie-Arm																																																							
	Alle ^d (n=272)	Paclitaxel (n=84)		Docetaxel (n=84)	Vinflunin (n=87)																																																						
Medianes Alter (Range) [Jahre]	68 (29-88)	65 (26-84)	65 (45-84)	65 (26-84)	65 (37-82)																																																						
Männl, Geschlecht	200 (74,1)	202 (74,3)	62 (73,8)	63 (75,0)	67 (77,0)																																																						
ECOG PS $\geq 1^a$	145 (53,7)	162 (59,6)	51 (60,7)	48 (57,1)	52 (59,8)																																																						
Lebermetastasen	91 (33,7)	95 (34,9)	22 (26,2)	24 (28,6)	41 (47,1)																																																						
Hämoglobin <10g/dL ^b	43 (15,9)	44 (16,2)	17 (20,2)	13 (15,5)	11 (12,6)																																																						
<3 Mo seit Komplettierung der letzten Therapie	103 (38,1)	104 (38,2)	29 (34,5)	39 (46,4)	30 (34,5)																																																						
PD-L1 CPS ≥ 10	74 (27,4)	90 (33,1)	26 (31,0)	37 (44,0)	20 (23,0)																																																						
Risiko Faktoren ^c																																																											

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
0	54 (20,0)	45 (16,5)	15 (17,9)	16 (19,0)	12 (13,8)	
1	97 (35,9)	97 (35,7)	32 (38,1)	30 (35,7)	28 (32,2)	
2	66 (24,4)	80 (29,4)	23 (27,4)	22 (26,2)	31 (35,6)	
3-4	45 (16,7)	45 (16,5)	13 (15,5)	15 (17,9)	13 (14,9)	
Setting der letzten Therapie						
Perioperativ (neo-/adjuvant)	31 (11,5)	53 (19,5)	15 (17,9)	18 (21,4)	13 (14,9)	
Metastasiert (1L/2L/3L)	239 (88,5)	219 (80,5)	69 (82,1)	66 (78,6)	74 (85,1)	
<p>Quelle [6], Datenschnitt: 19.05.2017.</p> <p>a - Fehlend für 5 Patienten im Pembrolizumab und 4 Patienten im Chemotherapie Arm (Paclitaxel 1; Vinflunin 3); b - Fehlend für 7 Patienten im Pembrolizumab und 4 Patienten im Chemotherapie Arm (Paclitaxel 1; Docetaxel 1; Vinflunin 2); c - Inkludiert die Bellmunt Risikofaktoren ECOG Performance Status >0, Hämoglobin <10 g/dl und Lebermetastasen (J Clin Oncol. 2010;27:1850-5) + Zeit seit der vorherigen Chemotherapie <3 Mo (Eur Urol 2013;63:717-23). Fehlend für 8 Patienten im Pembrolizumab und 5 Patienten im Chemotherapie Arm (Paclitaxel 1; Docetaxel 1; Vinflunin 3); d - Umfasst 17 Patienten, die aus der individuellen CTx-Substananalyse ausgeschlossen wurden.</p> <p>Wie der o.a. Tabelle zu entnehmen ist, zeigt sich innerhalb des Chemotherapie-Arms und auch im Vergleich zur Pembrolizumab-Gesamtgruppe eine erhebliche Imbalance insbesondere in Bezug auf den prognostisch relevanten Faktor der Lebermetastasierung zu Ungunsten von Vinflunin (Vinflunin: 47,1%; Paclitaxel: 26,2%; Docetaxel: 28,6%, Pembrolizumab: 33,7%); auch in Bezug auf die Anzahl von Risikofaktoren ergeben sich z.T. erhebliche Unterschiede zu Ungunsten von Vinflunin (Vorhandensein von 2 Risikofaktoren – Vinflunin: 35,6%; Paclitaxel: 27,4%; Docetaxel: 26,2%; Pembrolizumab: 24,4%).</p> <p>Wie zuvor angegeben (siehe Abschnitt „prognostische Faktoren“), haben die dargestellten prognostischen Faktoren ihrerseits erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Entsprechend existiert nach Einschätzung von Pierre Fabre eine erhebliche Gefahr, dass der im</p>						

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rahmen der Analyse der relevanten Teilpopulationen (Pembrolizumab vs. Vinflunin) festgestellte Unterschied im Gesamtüberleben relevant durch die geschilderte Imbalance prognostischer Faktoren beeinflusst sein kann. Entsprechend kann eine valide Einschätzung zum Verzerrungspotenzial und zum Zusatznutzen in Bezug auf das Gesamtüberleben erst nach Vorlegung und Analyse der Patientencharakteristika inkl. der prognostischen Faktoren für die relevanten Teilpopulationen getroffen werden.</p>	
<p>Zur Fragestellung 2: Patienten/-innen nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie – Dropout-Raten</p> <p>Das IQWiG schätzt, wie in Kapitel 2.1 und 2.4.1.2 seines Bewertungsberichts (Seiten 6 und 24) angegeben, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig ein.</p> <p>Aus Sicht von Pierre Fabre ist bezüglich der Keynote 045 Studie das mögliche Vorhandensein eines Attrition BIAS zu diskutieren. Nachfolgend kopieren wir das CONSORT-Diagramm aus der Vollpublikation der Studie ein [7].</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens liegt eine offene, randomisierte und aktiv-kontrollierte Studie vor (KEYNOTE 045). Das Verzerrungspotential auf Studienebene und bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und zur Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt anzusehen. Weiterhin fanden in geringem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensierungen in den Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte, wie auch für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, führen. Das Verzerrungspotenzial auf Ebene dieser Endpunkte wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit in der Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[748 patients entered screening] --> B[542 randomly allocated*] B --> C[270 allocated to pembrolizumab 266 received treatment as assigned†] B --> D[272 allocated to chemotherapy 255 received treatment as assigned†] D --> E[84 received docetaxel 84 received paclitaxel 87 received vinflunine] C --> F[49 ongoing‡] D --> G[3 ongoing‡] F --> H[217 discontinued 171 progressive disease§ 29 adverse events 7 complete response 6 physician decision 3 patient withdrawal 1 protocol violation] F --> I[270 intention-to-treat population 266 as-treated population] G --> J[252 discontinued 153 progressive disease§ 40 adverse events 29 patient withdrawal 27 physician decision 2 use of excluded medication 1 complete response] G --> K[272 intention-to-treat population 255 as-treated population] </pre> <p>*Reasons for screen failure were inadequate performance status (n=56), inadequate organ</p> <p>Wie aus dem Diagramm ersichtlich, erhielten im Pembrolizumab- gegenüber dem Chemotherapie-Arm 4 Patienten (1,5%) vs. 17 Patienten (6,3%) nicht die geplante Studientherapie. Zudem brachen 9 Patienten (3,3%) vs. 56 Patienten (20,6%) die Studientherapie vorzeitig aufgrund von Arzt- oder Patienten-Entscheidung (d.h. nicht primär wegen Nebenwirkungen, Progression, Erreichen von Complete Response oder Protokollverletzung) ab. Somit wurden 4,8% (Pembrolizumab) vs. 26,8% (Chemotherapie) der Patienten entweder nicht mit der geplanten Studientherapie behandelt oder haben die Therapie vorzeitig wegen nicht Toxizitäts- oder Progressions-bedingter Gründe abgebrochen.</p> <p>Aus unserer Sicht sind die o.a. Raten des Chemotherapie-Armes ungewöhnlich hoch. In der Vinflunin-Zulassungsstudie betragen die</p>	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Raten der nicht behandelten Patienten bzw. der Therapieabbrüche, die nicht auf unerwünschte Ereignisse, Progression/Tod oder Protokoll-Verletzungen zurückzuführen waren, nur 2,0% bzw. 16,2% (Patientenentscheidung: 9,9%; andere Gründe: 4,7%; lost to Follow-up: 1,6%) [8].</p> <p>Da es sich bei der Keynote 045 Studie um eine unverblindete klinische Prüfung handelt, ist eine mögliche Interpretation der hohen Nicht-Behandlungs-/Abbruchrate der potenzielle Wunsch der Patienten und Therapeuten, den Patienten möglichst die „moderne“ Immuntherapie zukommen zu lassen; dies zu einem Zeitpunkt an dem mehrere gleichzeitig rekrutierende Immuntherapie-Studien in der Indikation des Urothelkarzinoms zur Verfügung standen.</p> <p>Pierre Fabre ist jedenfalls der Meinung, dass ein relevanter Einfluss der o.a. unbalancierten Abbruchraten auf die Ergebnisse Patienten-relevanter Endpunkte nicht ausgeschlossen werden kann und in der Evaluation des Verzerrungspotentials berücksichtigt werden sollte.</p>	
<p>Zur Fragestellung 2: Patienten/-innen nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie – Methodik zur Therapiedauer</p> <p>Das IQWiG beschreibt in den Kapitel 2.1 und 2.4.1.2 (Seiten 5 und 18) seines Bewertungsberichts, dass „die Behandlung [...] in beiden Studienarmen u.a. bis zur Progression, bis zum Eintreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen, der maximalen Behandlungsdauer oder bis zur Beendigung der Teilnahme durch Prüfärzte oder Patienten andauern [sollte]. [...] 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</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

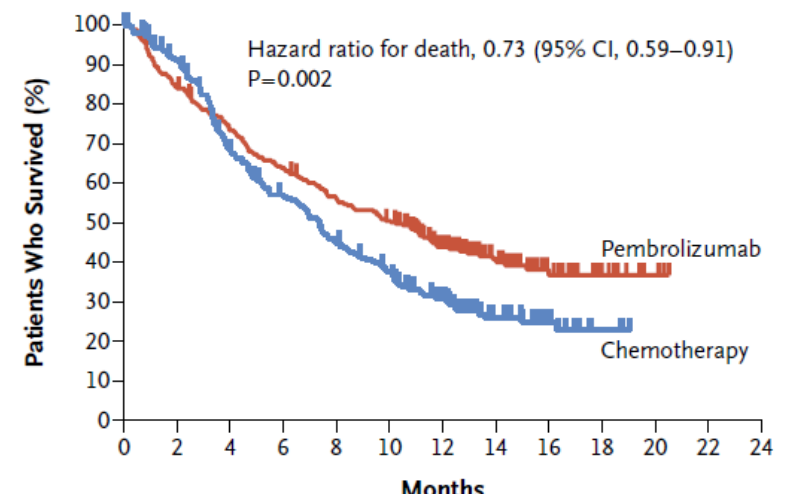
Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach der Bestätigung der Progression keine Anzeichen für ein weiteres Tumorwachstum vorlagen, konnte die Behandlung auch darüber hinaus weitergeführt werden.“</p> <p>Entsprechend wurde im Pembrolizumab-Arm das Konzept „treatment beyond progression“ verfolgt, vermutlich unter der Annahme, dass unter Checkpoint-Inhibition Pseudoprogessions-Effekte auftreten können. Die Datenlage bezüglich der Häufigkeit einer Pseudoprogession bei soliden Tumorerkrankungen ist derzeit sehr limitiert. Insgesamt scheint es sich jedoch um ein sehr seltenes Ereignis mit Häufigkeiten im niedrigen einstelligen Prozentbereich zu handeln [9-13]. Im Chemotherapie-Arm wurde demgegenüber jedoch das für die Chemotherapie klassische Konzept der Therapie bis zur Progression verfolgt. Aufgrund der unterschiedlichen Vorgehensweise zwischen dem Pembrolizumab- und dem Chemotherapie-Arm in Bezug auf die Therapiedauer, stellt sich aus unserer Sicht die generelle Frage der Vergleichbarkeit bzw. die Frage möglicher Einflüsse dieses methodischen Unterschieds auf Patienten-relevante Endpunkte (insbesondere Berichtung von Nebenwirkungen und Angaben zur Lebensqualität).</p>	
<p>Zur Fragestellung 2: Patienten/-innen nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie – Häufigkeit immunvermittelter Nebenwirkungen</p> <p>Wie durch das IQWiG in Kapitel 2.1 und 2.4.2.3 (Seiten 8, 27 und 32) des Bewertungsberichts angegeben, wurden durch den pU keine Daten zu immunvermittelten UE, SUE, schweren UE sowie für häufige spezifische UE für die relevanten Teilpopulationen vorgelegt. Auf dieser Basis kommt das Institut jedoch dennoch zur Einschätzung, dass sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin ergibt. Das Institut erwähnt in den</p>	<p>Daten zu immunvermittelten UEs lagen für die relevante Teilpopulation der randomisiert einer Behandlung mit Vinflunin zugeteilten Patienten nicht vor.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genannten Abschnitten weiterhin, dass „bei der hilfswisen Betrachtung der Ergebnisse zu UE in der Gesamtpopulation [...] sich zwar Effekte zuungunsten von Pembrolizumab (immunvermittelte UE und immunvermittelte SUE) [zeigen, dass jedoch] auf Basis dieser Daten [...] nicht davon auszugehen [ist], dass sich in der relevanten Teilpopulation derart große negative Effekte für die UE zeigen, dass sie die positiven Effekte von Pembrolizumab infrage stellen.“</p> <p>Aus Sicht von Pierre Fabre ist diese Schlussfolgerung methodisch gesehen nur auf Grundlage valider Daten zu den relevanten Teilpopulationen gerechtfertigt.</p>	
<p>Zur Fragestellung 2: Patienten/-innen nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie – Frage des Schadens unter Pembrolizumab</p> <p>Bei der Frage der Entstehung eines potenziellen Schadens für die Patienten ist aus Sicht von Pierre Fabre ein Punkt, der sich aus der Analyse der Gesamtüberlebenskurven ergibt, nicht berücksichtigt. Wie in der nachfolgend einkopierten Kaplan-Meier-Graphik des Gesamtüberlebens aus der Vollpublikation [7] ersichtlich, kommt es innerhalb der ersten 4 Monate nach Randomisierung zu einem Crossing der Kurven. Nach Ansicht von Pierre Fabre ist somit die Pembrolizumab-Therapie zumindest für eine Subgruppe von Patienten, die nicht auf eine Immuntherapie ansprechen mit einem potenziellen Schaden verbunden. Dieser Befund ist konsistent mit den Daten des Co-Primary Endpoints Progression-Free Survival.</p>	<p>Bezüglich des Gesamtüberlebens, der krankheitsbedingten Symptomatik, als auch bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin. Auf Grundlage der vorliegenden Studienergebnisse stehen dem keine Nachteile gegenüber.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>A Overall Survival</p>  <p>Hazard ratio for death, 0.73 (95% CI, 0.59–0.91) P=0.002</p> <p>Pembrolizumab Chemotherapy</p> <p>No. at Risk</p> <table border="1" data-bbox="156 973 1052 1037"><tr><td>Pembrolizumab</td><td>270</td><td>226</td><td>194</td><td>169</td><td>147</td><td>131</td><td>87</td><td>54</td><td>27</td><td>13</td><td>4</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Chemotherapy</td><td>272</td><td>232</td><td>171</td><td>138</td><td>109</td><td>89</td><td>55</td><td>27</td><td>14</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>	Pembrolizumab	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0	Chemotherapy	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0	
Pembrolizumab	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0																
Chemotherapy	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0																

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Bericht Nr. 568 – Pembrolizumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Auftrag A17-46, Version 1.0, Stand 13.12.2017.
- [2] Pierre Fabre Pharma GmbH. Fachinformation Javlor®. Juni 2014.
- [3] Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum containing regimens. *J Clin Oncol* 2010;28:1850-5.
- [4] Sonpavde G, Pond GR, Fougeray R, et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. *Eur Urol* 2013;63:717-23.
- [5] Castellano D, Puente J, de Velasco G, et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer* 2014;14:779.
- [6] De Santis M. Jahreskongress der European Society for Medical Oncology (ESMO): Poster Discussion #3789/851PD, #5358/LBA37 & #2129/852PD.
- [7] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-26 und Supplements.
- [8] Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454-61.
- [9] Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1590-8.
- [10] Chiou VL & Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:3541-43.
- [11] Powles T, Eder JP, Fine GD et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515: 558-62.
- [12] Rosenberg JE, Hoffmann-Censits J, Powles T et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.
- [13] Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18(2):212-20.

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Margitta Retz

Datum	27. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Margitta Retz, Leiterin S3 Leitlinie Blasenkarzinom und Organsprecher Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten entfällt

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Prof. Dr. med. Margitta Retz; Leiterin S3-Leitlinie Blasenkarzinom und Organsprecher Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 66, Zeile 4-9 ff	<p>Anmerkung: „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.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Zielpopulation beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten im Stadium IV. Dazu gehören die Patientengruppen im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen <u>und inoperablen</u> Stadium.• Patienten mit Stadium II und III fallen nicht in das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab für Patienten mit „lokal fortgeschrittenem“ Urothelkarzinom. Entsprechend der S3-leitlinie Blasenkarzinom ist die Standardtherapie im Stadium II die radikale Zystektomie oder das trimodale	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Prof. Dr. med. Margitta Retz; Leiterin S3-Leitlinie Blasenkarzinom und Organsprecher Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Konzept mit einer Radiochemotherapie. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen (operablen) Stadium wird zusätzlich zur Zystektomie eine perioperative Chemotherapie (neoadjuvante oder adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie) angeboten.</p> <p>Siehe unter: http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf</p> <p>7.2. Radikale Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten Empfehlung 7.7. "Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (\geqpT2) soll eine radikale Zystektomie angeboten werden."</p> <p>9.2. Adjuvante Chemotherapie Empfehlung 9.5. und 9.6.: „Bei Patienten mit organüberschreitendem, muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (\geqpT3) und/oder pN+ soll eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung erfolgen.“ „Die adjuvante Kombinationschemotherapie (3-4 Zyklen) nach Zystektomie soll cisplatinbasiert sein.“</p> <ul style="list-style-type: none">• Infolgedessen können Patienten mit Stadium II und III nicht	

Stellungnehmer:

Prof. Dr. med. Margitta Retz; Leiterin S3-Leitlinie Blasenkarzinom und Organsprecher Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>unter „lokal fortgeschrittenem“ Urothelkarzinom für das AWG berücksichtigt werden.</p>	
<p>S. 8, Zeile 16-18 ff</p>	<p>Anmerkung: „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.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten in der Erstlinientherapie mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind, besteht in der medizinischen Praxis eine medizinische Versorgungslücke. • Die S3 Leitlinie Blasenkarzinom empfiehlt für diese Patientengruppe eine Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin/Carboplatin. Hervorzuheben ist jedoch, dass diese Kombinationschemotherapie im klinischen Alltag ineffektiv und mit einer hohen Toxizität verbunden ist. <p>Siehe unter: http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/fileadmin/user_u</p>	<p>In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinoms wird von den Leitlinien einhellig Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin empfohlen.</p> <p>Eine relevante Anzahl von Patienten ist allerdings nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet. Die von Leitlinien für dieses Patientenkollektiv insbesondere empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen. Patienten, die für Cisplatin ungeeignet sind, sind jedoch klinisch nicht als einheitliche Gruppe anzusehen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand kann alternativ zu Carboplatin mit Gemcitabin eine Monochemotherapie in Betracht gezogen werden. Ausgehend von der vorliegenden Evidenz kann keine eindeutige Empfehlung für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel abgeleitet werden. Der G-BA hat daher für die Teilpopulation der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind, eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der bereits oben beschriebenen besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus dem indirekten</p>

Stellungnehmer:

Prof. Dr. med. Margitta Retz; Leiterin S3-Leitlinie Blasenkarzinom und Organsprecher Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf</p> <p>9.6.2. Substanzen, Substanzkombinationen und Anzahl der Therapiezyklen</p> <p>Empfehlung 9.19: „Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen guten EGO-C-Performance Status (0-1) haben, sollten mit Gemcitabin/Carboplatin behandelt werden.“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alternativen mit Monochemotherapien werden in der S3 Leitlinie kritisch gesehen mit einem Empfehlungsgrad 0. Zusätzlich wird unterstrichen, dass es hierzu keine ausreichende Evidenz gibt. <p>Siehe unter: http://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf</p> <p>9.22. Evidenzbasiertes Statement: Zur Verwendung von Monotherapien bei Patienten, die nicht geeignet für cisplatinhaltige Kombinationschemotherapien sind, lässt sich aufgrund der mangelnden Evidenz durch randomisierte Vergleichsstudien keine Empfehlung für oder gegen eine einzelne Substanz ableiten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Damit besteht für die Population der Cisplatin-ungeeigneten 	<p>Vergleich gegenüber Carboplatin und Gemcitabin grundsätzlich zu berücksichtigen.</p> <p>Soweit die in den Studien als Komparator eingesetzte Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>

Stellungnehmer:

Prof. Dr. med. Margitta Retz; Leiterin S3-Leitlinie Blasenkarzinom und Organsprecher Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Patienten ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten.</p> <ul style="list-style-type: none">• In der KEYNOTE-052 Studie belegt Pembrolizumab bei der Erstlinientherapie von Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit Urothelkarzinom eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit.• Ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Pembrolizumab ist in diesem Anwendungsgebiet gerechtfertigt.	

5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	02.01.2018
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; A17-46 Verfahren 2017-09-15-D-311
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit 24.08.2017 ist Pembrolizumab (Keytruda®) zugelassen „als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1). KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“ [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 15.12.2017 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Pembrolizumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist seit dem 02.06.2017 „als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert [3]. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Pembrolizumab in derselben Indikation Bristol-Myers Squibb.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zusammenfassung:</p> <p>Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf folgende Punkte der Dossierbewertung des IQWiG im Detail eingegangen:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Ableitung des Zusatznutzens2) Verträglichkeitsendpunkte3) Epidemiologie und Kosten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 8 ff.	<p>1. Ableitung des Zusatznutzens</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG fasst die Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung 2 zusammen: <i>„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.“</i></p> <p>Und weiterhin: <i>„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.“</i> ([2], S. 8)</p> <p>Für die Anwendung von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie sieht das IQWiG auf der Basis einer randomisierten, kontrollierten Studie (KEYNOTE 045) einen Hinweis für einen Zusatznutzen. Dieser basiert auf den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Mortalität:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben von Pembrolizumab betrug im Median 10,8 Monate vs. 7,4 Monate für Vinflunin, was einen beträchtlichen Zusatznutzen gemäß IQWiG begründet ([2], S. 34). Die Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie betrug für die eingeschlossenen Patienten in 61,9% der Fälle ≥ 3 Monate.</p> <p>Aus Sicht von BMS sind diese Ergebnisse zu Pembrolizumab gut nachvollziehbar. Für Nivolumab ergab sich eine mediane Zeit von 9,0 Monaten mit Konfidenzintervall von [7,03; 11,30] ([4], S. 115 Modul 4H). Das mediane Überleben der für den Vergleich von Nivolumab herangezogenen Studien mit Vinflunin lag zwischen 7,89 und 8,35 Monaten ([4], S. 123 Modul 4H). Für die gepoolten Studien mit Nivolumab betrug die Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie in nur 41% der Fälle ≥ 3 Monate. Insgesamt liegt das Gesamtüberleben von Patienten aus den gepoolten Nivolumab Studien - bei Unterschieden in den Patientencharakteristika - mit 9,0 Monaten [7,03; 11,30] ähnlich wie für Pembrolizumab.</p> <p><u>Morbidität:</u></p> <p>Bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sieht das IQWiG einen Zusatznutzen in den Skalen Übelkeit und Erbrechen (7,0 Monate bis zur Verschlechterung), Dyspnoe (6,2 Monate bis zur</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verschlechterung), Appetitlosigkeit (7,8 Monate bis zur Verschlechterung) und Verstopfung (9,3 Monate bis zur Verschlechterung) ([2], S. 34/35). Aus Sicht von BMS sind diese Ergebnisse zu Pembrolizumab gut nachvollziehbar und konsistent mit den Ergebnissen für Nivolumab bei Urothelkarzinom [4].</p> <p><u>Verträglichkeit (Nebenwirkungen):</u></p> <p>Sowohl für die SUE als auch für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sieht das IQWiG einen Zusatznutzen. Das ist für BMS sehr gut nachvollziehbar und entspricht den Ergebnissen für Nivolumab: Hier ließ sich im historischen Vergleich versus Vinflunin ein relevanter, teils dramatischer Effekt für relevante unerwünschte Ereignisse nachweisen [4].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine für dieses Verfahren der Nutzenbewertung. Kenntnisnahme der Ausführungen zu Nivolumab.</p>	
IQWiG S. 8 ff.	<p>2. Verträglichkeitsendpunkte</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Das IQWiG fasst die Bewertung der Verträglichkeit für Fragestellung 2 zusammen: „Nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie untersucht wurden, liegen im Dossier verwertbare Ergebnisse vor. So werden alle Ergebnisse zu</p>	<p>Daten zu immunvermittelten UEs lagen für die relevante Teilpopulation der randomisiert einer Behandlung mit Vinflunin zugeteilten Patienten nicht vor.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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 hilfswisen 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.“ ([2], S. 8)</i></p> <p>Für Pembrolizumab sind als PD-1-Rezeptor-Inhibitor spezifische, immunvermittelte unerwünschte Ereignisse zu erwarten. Diese werden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier detailliert ([5], S. 111 ff.) und auch zusammenfassend in Modul 1 ([6], S. 31/32) dargestellt. Allerdings entspricht die Darstellungsweise der gesamten Studienpopulation und nicht der bewertungsrelevanten Teilpopulation versus Vinflunin. Das IQWiG verwendet stattdessen „behelfsweise“ die Betrachtung der Gesamtpopulation zur Berücksichtigung bei der Bewertung des Zusatznutzens. In der Übersichts-Tabelle auf Seite 36 der Dossierbewertung jedoch heißt es „keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden“ ([2], S. 36).</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Nivolumab bei Urothelkarzinom wurde die Frage nach immunvermittelten Ereignissen im Rahmen der IQWiG-Bewertung und des Stellungnahmeverfahrens detailliert diskutiert. Für Nivolumab konnte dabei gezeigt werden, dass bei vollständiger Berücksichtigung immunvermittelter Ereignisse sich keine Ereignisraten ergeben, die die Vorteile von Nivolumab bei der Verträglichkeit in Frage stellen [7].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der verfügbaren Daten zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen für die Nutzenbewertung.</p>	
IQWiG S. 58 ff.	<p>3. Epidemiologie und Kosten 3.1 Herleitung der Patientenzahl</p> <p><i>Anmerkung:</i> Das IQWiG geht bei der Bewertung der Herleitung der Patientenzahl detailliert auf jeden Schritt ein. Die wesentlichen Punkte der Bewertung finden sich auf S. 73 zusammengefasst: „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</p>	<p>Bezüglich der vorbehandelten Patienten werden dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu Nivolumab zugrunde gelegt, unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmer von Pembrolizumab, Nivolumab und Atezolizumab, sowie der Angaben aus den jeweiligen Dossierbewertungen des IQWiG.</p> <p>Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen im Dossier zu Nivolumab war rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen versehen. Insbesondere ging aus einigen der herangezogenen Auswertungen nicht hervor, welcher Anteil der darin berücksichtigten Patienten ein für die vorliegende Bewertung relevantes Tumorstadium oder Metastasierungsmuster aufwies. Darüber hinaus übertrug der</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.“ ([2], S. 73)</i></p> <p>BMS stimmt mit der Gesamtbewertung des IQWiG überein, dass die durchgeführte Ableitung der Patientenzahl nachvollziehbar ist, jedoch eine gewisse Unterschätzung darstellt. Für die Fragestellung 2, das Anwendungsgebiet nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie, wurden im Dossier zu Pembrolizumab 1.125-1.494 Patienten ausgewiesen ([2], S. 73).</p> <p>Mit der Dossiereinreichung von Nivolumab hatte BMS auch eine detaillierte Ableitung der Patientenzahl für die Patientenpopulation der Fragestellung 2 vorgenommen ([8], Modul 3H). Diese ergab für die Gesamtpopulation: 1.460 – 1.872 Patienten. Diese Zahl ist geringfügig höher, aber in der Größenordnung plausibel zur Patientenzahl wie sie im Dossier zu Pembrolizumab angegeben wurde. Die Differenzierung in Früh- und Spätrezidiv ergab für das Frührezidiv (≤ 6 Monate) 1.170 – 1.299 Patienten und für das Spätrezidiv (> 6 - 12 Monate) 33 – 496 Patienten ([8], Modul 3H). In seinem Beschluss zu Nivolumab bei Urothelkarzinom hat der Gemeinsame Bundesausschuss als Patientenzahl ca. 1.500 bis 1.900 Patienten für die Gesamtgruppe festgelegt, eine Differenzierung nach Früh- und Spätrezidiv erfolgte nicht [9].</p>	<p>pharmazeutische Unternehmer Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet, was mit zusätzlichen Unsicherheiten einhergeht.</p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.2 Kosten</p> <p>Das IQWiG beurteilt die angegebenen Kosten von Pembrolizumab und Vinflunin in der Dossierbewertung als „plausibel“. Zu den Kosten einer erneuten Cisplatin-basierten Chemotherapie stellt das IQWiG zusammenfassend auf S. 74 fest: <i>„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.“</i> ([2], S. 74)</p> <p>Für die Kombinationstherapie von Gemcitabin und Cisplatin werden als Jahrestherapiekosten pro Patient 17.018,05 – 17.119,32 € angegeben. Diese berücksichtigen neben den Jahrestherapiekosten für Gemcitabin in Höhe von 9.429,81 € (13 Zyklen x 241,79 € x 3 Gaben) und für Cisplatin in Höhe von 1.498,38 € (13 Zyklen x ([71,39 € x 1 Gabe]+[43,87 € x 1 Gabe]) auch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Neben den Zuschlägen für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung sind das gemäß [10]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Cisplatin: Hydratation, Prämedikation (forcierte Diurese), audiometrische Voruntersuchung, praxismedizinische Betreuung • Für Gemcitabin: Infusionskosten <p>Damit ergeben sich die vom pharmazeutischen Unternehmer im</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dossier dargestellten Gesamtkosten, die vom IQWiG als Unterschätzung beurteilt werden ([2], S. 74). BMS unterstützt die Berücksichtigung insbesondere relevanter Cisplatin-assoziiertes Kosten, die aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin notwendig sind [11].</p> <p>In bisherigen Beschlüssen des G-BA, beispielsweise zu Necitumumab aus dem Jahr 2016 ist eine Berücksichtigung dieser Kosten nicht erfolgt [12]. Deshalb erfolgte keine Darstellung dieser notwendigen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen im Dossier zu Nivolumab bei Urothelkarzinom [8]. Es wird deren quantifizierte Aufnahme für alle Beschlüsse im Therapiegebiet Urothelkarzinom jedoch explizit befürwortet. Im Beschluss zu Nivolumab wurden einige dieser gemäß Fachinformation von Cisplatin notwendigen Leistungen [11] und deren Kosten berücksichtigt [9].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Konsistente Verwendung der Spanne von 1.500 bis 1.900 Patienten für die Gesamtpopulation der Fragestellung 2 wie im Beschluss des G-BA zu Nivolumab vom 21.12.2017.</p> <p>Konsistente Berücksichtigung zusätzlicher GKV-Leistungen für Cisplatin gemäß Fachinformation für alle Beschlüsse im Therapiegebiet Urothelkarzinom – entsprechend des Beschlusses zu Nivolumab vom 21.12.2017.</p>	

Literaturverzeichnis

1. MSD SHARP & DOHME GMBH. KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2017.08. [Aufgerufen am 18.12.2017]. URL: <https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/keytruda.pdf>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017. [Aufgerufen am 15.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2073/2017-12-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Pembrolizumab_D-311.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2017.11. [Aufgerufen am 18.12.2017]. URL: <https://fi.bms.de/Opdivo>.
4. Bristol-Myers Squibb (BMS). Nivolumab (Opdivo®) Modul 4 H Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie [online]. 2017. [Aufgerufen am 18.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1984/2017-06-30_Modul4H_Nivolumab.pdf.
5. MSD SHARP & DOHME GMBH. Modul 4 B Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie [online]. 2017. [Aufgerufen am 18.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2072/2017-09-06_Modul4B_Pembrolizumab.pdf.
6. MSD SHARP & DOHME GMBH. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 1 Zusammenfassung der Aussagen im Dossier [online]. 2017. [Aufgerufen am 18.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2067/2017-09-06_Modul1_Pembrolizumab.pdf.
7. Bristol-Myers Squibb (BMS). Stellungnahme zu Nivolumab im Verfahren 2017-07-01-D-293 [online]. 2017. [Aufgerufen am 18.12.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/300/>.
8. Bristol-Myers Squibb (BMS). Nivolumab (Opdivo®) Modul 3 H Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie [online]. 2017. [Aufgerufen am 18.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1983/2017-06-30_Modul3H_Nivolumab.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). [online]. 2017. [Aufgerufen am 22.12.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/300/>.
10. MSD SHARP & DOHME GMBH. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 3 B Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie [online]. 2017. [Aufgerufen am 18.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2070/2017-09-06_Modul3B_Pembrolizumab.pdf.
11. Accord Healthcare GmbH. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2015. [Aufgerufen am 20.12.2017]. URL: https://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell_20160622/FI_Cisplatin_Accord_MR_13.04.2015.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

SGB V – Necitumumab [online]. 2016. [Aufgerufen am 18.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2702/2016-09-15_AM-RL-XII_Necitumumab_D-221_BAnz.pdf.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.01.2018
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.12.2017 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) der MSD SHARP & DOHME GMBH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, (i) die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind bzw. (ii) die bereits eine Platin-basierte Therapie erhalten haben.</p> <p>Der G-BA hat für Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind (Erstlinie), eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zVT festgelegt. Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie hat der G-BA für Patienten mit einem Frührezidiv Vinflunin bzw. für Patienten mit einem Spätrezidiv Vinflunin oder eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie festgelegt.</p> <p>Für Fragestellung 1, Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinie), sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Das Fragestellung 2, sieht das IQWiG für Patienten, die bereits eine Platinbasierte Therapie erhalten haben, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bestverfügbare Evidenz in besonderer Versorgungssituation ist heranzuziehen</p> <p>Der Hersteller legt im Dossier für die Fragestellung 1 einen historischen Vergleich zu Pembrolizumab (anhand der einarmigen Studie KEYNOTE 052) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin + Gemcitabin (anhand von insg. 6 Studien) vor.</p> <p>Dieser Vergleich wurde vom IQWiG als abgelehnt, da keine verwertbaren Daten vorliegen würden. Kritisiert wurde insb. die nach Aussagen des IQWiG unzureichende Datenlage bezüglich bestimmter patientenrelevanter Endpunkte sowie die unzureichende Größe der Effekte. Es sei nicht auszuschließen, dass mögliche Vorteile allein durch Verzerrung entstanden sein könnten.</p> <p>Damit ist festzustellen ist, dass im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung abermals die bestverfügbare Evidenz nicht berücksichtigt wurde. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es jedoch in besonderen Versorgungssituationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen. Nach Angaben der EMA (bzw. des CHMP) ist für das bestehende Anwendungsgebiet von einer besonderen Versorgungssituation mit einem ungedeckten medizinischen Bedarf auszugehen.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation vorzunehmen.</p> <p>Der G-BA sollte deshalb seine Bewertung auf der Grundlage der vorliegenden bestverfügbaren Evidenz, d.h. von Unterlagen niedriger</p>	<p>Insgesamt ist in der Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ein Zusatznutzen von Pembrolizumab aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht belegt. Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, die nicht allein durch systematische Verzerrung zustande gekommen sein könnten. Insbesondere die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des nicht-adjustierten Vergleichs liegen mit 11,0 Monaten im Vergleich zu 7,2 bis 10 Monaten unter Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin in einer Größenordnung, bei der nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass der Unterschied allein auf systematische Verzerrung zurückzuführen ist.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evidenzstufe vornehmen. Die hier vorgelegten Daten des historischen Vergleichs sollten berücksichtigt bzw. herangezogen werden.</p>	
<p>Positive Effekte in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die gesamte Studienpopulation nicht berücksichtigt</p> <p>Für die Fragestellung 2 schließt das IQWiG anhand der Studie KEYNOTE 045 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Dabei wird jedoch vom IQWiG nicht die gesamte Studienpopulation, sondern nur die Teilpopulation der Studie in die Bewertung eingeschlossen, für die Vinflunin die Chemotherapie der Wahl war bzw. die in der Kontrollgruppe Vinflunin (und nicht Paclitaxel oder Docetaxel) erhalten hat.</p> <p>Die für das IQWiG relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 045 umfasst damit lediglich 172 der 542 (31,7 %) Patienten der gesamten Studienpopulation. Die daraus resultierenden methodischen Limitationen aufgrund der deutlich reduzierten Fallzahl und der geringeren Power werden vom IQWiG nicht diskutiert.</p> <p>So stellt das IQWiG z.B. für alle berichteten Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen fest. Ein „Slicing“ der gesamten Studienpopulation in kleinere Teilpopulationen ohne eine adäquate Berücksichtigung der daraus entstehenden methodischen Limitationen stellt nach Auffassung des vfa kein wissenschaftlich adäquates Verfahren dar. Dabei lässt das IQWiG gänzlich unbeachtet, dass der Vergleich mit weniger als einem Drittel der Studienpopulation und damit mit einem bedeutenden Verlust der statistischen Power erfolgte. Zugleich blendet das IQWiG das statistisch signifikante Ergebnis der gesamten Studienpopulation an dieser Stelle</p>	<p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden die Ergebnisse des Interventionsarms den Ergebnissen in der Gesamtpopulation des Vergleichsarms der Studie gegenübergestellt. Die Zuteilung zur jeweiligen Chemotherapie fand vor der Randomisierung statt. Daher ist es möglich, die Teilpopulation gesondert zu betrachten, die konform mit der europäischen Zulassung mit Vinflunin behandelt wurde, und zwar ohne die Randomisierung aufzuheben. Bewertungsrelevant sind somit diejenigen Patienten, die nach Maßgabe des Arztes bei Studienbeginn einer Vinflunin-Behandlung zugeteilt wurden (Interventionsarm: N = 82, Vergleichsarm: N = 90).</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus, in der sich signifikante Verteile für die Skalen „Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität“, „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Emotionale Funktion“, „Kognitive Funktion“ sowie „Soziale Funktion“ zeigten.</p> <p>Dabei ist deutlich zu erkennen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none">(i) das Ergebnis der Gesamtpopulation im Punktschätzer dem Ergebnis der vom IQWiG herangezogenen Vinflunin-Teilpopulation entspricht,(ii) die Ergebnisse der Vinflunin- und Paclitaxel-/Docetaxel-Teilpopulationen in den jeweiligen Punktschätzern vergleichbar sind und(iii) keine Hinweise auf eine Effektmodifikation je nach Teilpopulation vorliegen. <p>Ähnliche Anmerkungen lassen zu anderen berichteten Endpunkten ableiten.</p> <p>Unter diesen Bedingungen ist es nach Auffassung des vfa vertretbar das Ergebnis der Gesamtpopulation in die Nutzenbewertung heranzuziehen, um damit den bestehenden Verlust der Power in angemessener Weise entgegenzuwirken. So stellte auch der G-BA bereits in seiner Verfahrenspraxis (Beschluss zu Ruxolitinib vom 15. Oktober 2015) fest, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation, dann herangezogen werden können, wenn die Ergebnisse in der Teilpopulation und der Gesamtpopulation <i>„die gleiche Effektrichtung aufweisen und sich in der Größe der Effekte nicht wesentlich unterscheiden“</i>.</p> <p>Der G-BA sollte daher die gesamte Studienpopulation in seine Bewertung heranziehen und damit insbesondere die Vorteile in der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkennen.</p>	
<p>Keine Anerkennung des Zusatznutzens bei Endpunkten aufgrund angeblicher „Geringfügigkeit“</p> <p>In seiner Nutzenbewertung schließt das IQWiG bei der Fragestellung 2 einen statistisch signifikanten positiven Effekt bei „Dyspnoe“ nach EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung; HR: 0,53 [95%-KI: 0,31; 0,90]; p = 0,019) aus. Für die obere Grenze des Konfidenzintervalls lagen nach Angaben des IQWiG keine liegen keine genaueren Angaben vor, so dass vom IQWiG angenommen wurde, dass die Grenze bei $\geq 0,90$ liegt.</p> <p>Dieser positive Effekt wurde damit aufgrund einer angeblicher „Geringfügigkeit“ nicht berücksichtigt. Die angebliche „Geringfügigkeit“ resultiert dabei aus folgenden Gründen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. aus der Annahme des IQWiG, dass die obere Grenze des Konfidenzintervalls bei $\geq 0,90$ liegt. Eine Begründung für diese Annahme wird vom IQWiG nicht dargelegt. 2. aus der vom IQWiG vorgeschlagenen Methodik zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls gemäß den Allgemeinen Methoden. Das IQWiG argumentiert, dass der Endpunkt „Dyspnoe“ der Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zuzuordnen sei, weshalb die Effekte zwar signifikant, jedoch nicht mehr als geringfügig wäre. <p>Festzuhalten ist jedoch, dass es sich um einen statistisch signifikanten Effekt auf Basis eines klinisch relevanten, etablierten und vom IQWiG akzeptierten Responsekriteriums handelt – d. h um statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis. Aus der Sicht des vfa liegt hier folglich zumindest ein relevanter und damit nicht nur</p>	<p>Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Statistisch signifikante Vorteile für Pembrolizumab lagen unter Berücksichtigung einer Responderschwelle von 10 Skalenpunkten für die Zeit bis zur Verschlechterung der Übelkeit und des Erbrechens (HR: 0,49 [0,28; 0,85]), der Dyspnoe (HR: 0,53 [0,31; 0,90]), der Appetitlosigkeit (0,53 [0,32; 0,87]) und der Verstopfung (0,41 [0,24; 0,70]) vor. Bei den weiteren Symptomskalen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geringfügiger Effekt im Sinne einer Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach §5 AM-NutzenV, der in der Abwägungsentscheidung berücksichtigt werden muss. Es ist darauf zu achten, dass eine Ablehnung dieses Effekts gleichbedeutend einer Anwendung der IQWiG Methodik (zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens) wäre. In der Vergangenheit hat der G-BA auf diese Methodik nicht abgestellt.</p>	

5.6 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	05. Januar 2018
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/KEYTRUDA® Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Urothelkarzinom ist eine hoch aggressive, schnell progrediente Erkrankung, deren chemotherapeutische Behandlung in beiden zugelassenen Indikationen (Erstlinie bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, Zweitlinie bei Patienten nach platin-basierter Chemotherapie) in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit unbefriedigend ist. Wenn der Arzt seinem Patienten in dieser Situation statt einer belastenden Chemotherapie mit einem begrenzten Überlebensvorteil (1–3) eine Modalität anbieten kann, die nicht nur besser verträglich ist, sondern darüber hinaus die Chance eines lang anhaltenden Ansprechens bietet, ist dies für den Patienten ganz ohne Zweifel eine wertvolle Behandlungsoption.</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG (4) wird dieser Gesichtspunkt insgesamt nicht ausreichend berücksichtigt.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
12, 29 bis 13, 24	<p>Anmerkung: Auswahl der dargestellten Verträglichkeitsendpunkte</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (4) im Anwendungsgebiet A (Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind) zur Darstellung der Verträglichkeit folgendes aus: „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.“</p> <p>Die Roche Pharma AG möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Evidenz (eine einarmige Phase II-Studie zu Pembrolizumab (5)), 6 publizierte Studien zur zVT Carboplatin/Gemcitabin (6–11) und kein direkter Vergleich in einer randomisierten kontrollierten Studie) begründet der pU den Zusatznutzen für Pembrolizumab im gegenständlichen Anwendungsgebiet mit einem nicht adjustierten indirekten Vergleich.</p> <p>Ein solcher Vergleich kann nur auf denjenigen Daten basieren, die publiziert und öffentlich zugänglich sind. Insofern kann auch ein indirekter Vergleich nur für diejenigen Verträglichkeitsendpunkte erfolgen, deren Ergebnisse in den entsprechenden Quellen verfügbar sind. Die vom IQWiG kritisierte Beschränkung der</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Teilanwendungsgebiet Ergebnisse einarmiger Studien bzw. einzelner Arme von vergleichenden Studien nicht-adjustiert gegenüber.</p> <p>In den Publikationen zu den Studien wurden unterschiedliche Endpunkte berichtet. So liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben nur aus 4 Studien vor; Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität fehlen in Gänze. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen wurden nur selektiv berichtet und sind daher unvollständig.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vergleichenden Darstellung „ausgewählte Endpunkte [...], die zudem nicht in allen Studien identisch sind“ ist somit nicht dem pU anzulasten, sondern einzig der verfügbaren Evidenz geschuldet. Insofern musste aus Sicht der Roche Pharma AG die Auswahl der dargestellten Verträglichkeitsendpunkte anhand der verfügbaren Daten erfolgen. Trotz des Fehlens der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (sUE), schweren UE oder Abbrüchen aufgrund von UE ist eine Bewertung der Verträglichkeit möglich, und das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab ist deutlich günstiger als das von Carboplatin/Gemcitabin. Die vom IQWiG vorgetragene Argumentation stellt die Methode des nicht adjustierten indirekten Vergleichs grundsätzlich in Frage. Folgt man dieser Argumentation, lässt das Methodenpapier (12) keine auf einarmigen Studien basierende Effektschätzung zu, die einen Vergleich zu publizierten Daten vornimmt.</p> <p>Das Ausbleiben typischer Nebenwirkungen der Chemotherapie stellt unabhängig von methodischen Erwägungen einen wichtigen, patientenrelevanten Vorteil der Krebsimmuntherapie dar.</p>	
40, 6-32	<p>Anmerkung: Kritik an der Festlegung auf Carboplatin/Gemcitabin als einzige Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung (4) im Anwendungsgebiet A aus, dass in den nationalen und internationalen Leitlinien kein einheitlicher Therapiestandard für dieses Anwendungsgebiet bestehe. Neben der in allen Leitlinien genannten Kombinationschemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabin stellt die</p>	<p>In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinoms wird von den Leitlinien einhellig Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin empfohlen.</p> <p>Eine relevante Anzahl von Patienten ist allerdings nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet. Die von Leitlinien für dieses Patientenkollektiv insbesondere empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen. Patienten, die für Cisplatin ungeeignet sind, sind jedoch klinisch</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>deutsche S3-Leitlinie (13) in diesem Zusammenhang fest, dass 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. (zitiert aus (4))</p> <p>Die Roche Pharma AG möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Aus Sicht der Roche Pharma AG ist der Vergleich mit einer Chemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabin die einzige valide und belastbare Grundlage für die Nutzenbewertung eines Checkpoint-Inhibitors im Anwendungsgebiet A. Zu den vom IQWiG genannten Alternativen (Monochemotherapie oder BSC) ist dabei folgendes zu sagen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Monochemotherapie</u>: Zugelassene Monochemotherapien sind Doxorubicin und Methotrexat, zusätzlich wird gelegentlich auch Gemcitabin als Monotherapie bei multimorbiden Patienten eingesetzt. Der Einsatz kommt jedoch überwiegend in der Erhaltungstherapie nach Cisplatin/Gemcitabin-Induktion oder als Letztlinien-Alternative nach der Zweitlinie, nicht aber in der Erstlinie in Betracht. Neben diesen medizinischen Gründen sind die genannten Wirkstoffe auch wegen des Fehlens von klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz vorhandener Zulassung als Vergleichsgrundlage ungeeignet. 2. <u>BSC</u>: BSC erfüllt nicht die Vorgabe des G-BA zur ZVT im 	<p>nicht als einheitliche Gruppe anzusehen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand kann alternativ zu Carboplatin mit Gemcitabin eine Monochemotherapie in Betracht gezogen werden. Ausgehend von der vorliegenden Evidenz kann keine eindeutige Empfehlung für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel abgeleitet werden. Der G-BA hat daher für die Teilpopulation der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind, eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der bereits oben beschriebenen besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin und Gemcitabin grundsätzlich zu berücksichtigen.</p> <p>Soweit die in den Studien als Komparator eingesetzte Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet („Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“) (14). Darüber hinaus ist das Gesamtüberleben unter BSC mit lediglich 3-6 Monaten (15) so schlecht, dass der Einsatz bei therapiefähigen Patienten nicht in Frage kommt. BSC ist damit nicht für den Vergleich mit einer aktiven Therapie geeignet.</p> <p>Im Gegensatz zu diesen vom IQWiG genannten Alternativen erfüllt die Kombinationschemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabin weitestgehend die Kriterien des SGB V bis auf die Zulassung. Aus dem Nutzendossier von Pembrolizumab (Modul 3, Seite 9 (14) geht hervor, dass der G-BA im Beratungsgespräch die Zulassung der zVT im Anwendungsgebiet nicht zur Bedingung gemacht hat, sodass die Eignung dieser Kombination als zVT für Pembrolizumab im Anwendungsgebiet A definitiv festzustellen ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27(27):4454–61.
2. Inokuchi J, Naito S, Fujimoto H, Hara T, Sakura M, Nishiyama H et al. Impact of multimodal treatment on prognosis for patients with metastatic upper urinary tract urothelial cancer: Subanalysis of the multi-institutional nationwide case series study of the Japanese Urological Association. *Int J Urol* 2016; 23(3):224–30.
3. Necchi A, Pond GR, Raggi D, Giannatempo P, Vogelzang NJ, Grivas P et al. Efficacy and Safety of Gemcitabine Plus Either Taxane or Carboplatin in the First-Line Setting of Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(1):23-30.e2.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Aufgerufen am: 2017; Aufgerufen am: 11.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2073/2017-12-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Pembrolizumab_D-311.pdf.
5. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18(11):1483–92.
6. Bellmunt J, Wit R de, 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):2212–5.
7. Carles J, Nogué M, Domènech M, Pérez C, Saigí 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):24–7.
8. 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):141–53.
9. 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):479–84.
10. Santis M de, 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):191–9.
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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017; Aufgerufen am: 2017; Aufgerufen am:

- 11.10.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
13. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Blasen Carcinom der DKG e.V. (IABC). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 1.1 – November 2016; [AWMF-Registernummer: 032/038OL]; Aufgerufen am: 2017; Aufgerufen am: 04.01.2017. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>.
 14. MSD Sharp&Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Modul 3A [online]; 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2069/2017-09-06_Modul3A_Pembrolizumab.pdf.
 15. Bellmunt J, Guix M. New agents for bladder cancer. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7:vii56-8.

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

Datum	5. 1. 2018
Stellungnahme zu	Pembrolizumab
Stellungnahme von	DGU, DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom ist das erste Verfahren eines PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitors in der Erstlinientherapie bei Cisplatin ungeeigneten Patienten und das zweite Verfahren nach platinhaltiger Vortherapie. Pembrolizumab wurde bereits beim Melanom, NSCLC und Hodgkin Lymphom bewertet. Der G-BA hat Therapielinien-abhängig folgende Festlegungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen:</p> <p>I. Für Erwachsene, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind (Erstlinie):</p> <p>Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</p> <p>II. Nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie</p> <p><i>Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Vinflunin <p><i>Für Erwachsene mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate):</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Vinflunin <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommt) <p>Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p>zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet</td> <td>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Frührezidiv (≤ 6 Monate)</td> <td>Vinflunin</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td>Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate)</td> <td>Vinflunin oder Cisplatin-basierte Chemotherapie</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <p>1. Erstlinientherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Erwachsenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die systemischen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom für Cisplatin-ungeeignete Patienten sind gering, die Überlebenszeit ist kurz. Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Therapie nach Wahl des Arztes angezeigt. In Deutschland wird dies in der Regel die Kombination aus Gemcitabin/Carboplatin gemäß Leitlinienempfehlung sein. 						Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt		Frührezidiv (≤ 6 Monate)	Vinflunin	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis	Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate)	Vinflunin oder Cisplatin-basierte Chemotherapie	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis	
Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																															
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																														
Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt																															
Frührezidiv (≤ 6 Monate)	Vinflunin	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis																														
Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate)	Vinflunin oder Cisplatin-basierte Chemotherapie	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis																														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Bisher liegen nur Daten zur Wirksamkeit von Pembrolizumab aus einer nicht-randomisierten Phase II-Studie vor. Die mediane Überlebenszeit liegt mit 11,0 Monaten numerisch oberhalb der Ergebnisse von Gemcitabin/Carboplatin oder anderen Formen der Chemotherapie. • Pembrolizumab hat bei nicht-vorbehandelten, Cisplatin-ungeeigneten Patienten eine etwas geringere Remissionsrate als Gemcitabin/Carboplatin. • Subjektiv besonders belastende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Alopezie und Neuropathie treten im Vergleich zu einer Chemotherapie selten auf. Schwerwiegende behandlungsbedingte Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3-5) treten bei 19 % der Patienten auf. <p>2. Nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die systemischen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom nach platinbasierter Chemotherapie sind gering, die Überlebenszeit ist kurz. • Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist Vinflunin oder eine Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie geeignet. • Zur Wirksamkeit von Pembrolizumab liegen Daten aus einer großen, randomisierten Phase III-Studie vor. Die mediane Überlebenszeit wird gegenüber einer Standard-Chemotherapie (Vinflunin, Taxane) signifikant verlängert (10,3 vs. 7,4 Monate, HR 0,70). • Pembrolizumab führt zu einer signifikant höheren Remissionsrate als die Chemotherapie (21,1 vs. 11,0 %). Unter Pembrolizumab werden auch bei Patienten mit Urothelkarzinom langanhaltende Remissionen beobachtet. • Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen lag unter Pembrolizumab bei 16,5 % gegenüber 49,8 % unter Chemotherapie. Subjektiv belastende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen sowie Alopezie und Neuropathie treten im Vergleich zu einer Chemotherapie selten auf; Hauterscheinungen bzw. Juckreiz sind eine häufige Nebenwirkung von PD-1/PD-L1 	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Inhibitoren.</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom ist das (nach Nivolumab) zweite Verfahren zu einem PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibitor bei dieser prognostisch ungünstigen Tumorentität. In Deutschland steht ein weiteres Verfahren zu Atezolizumab an; die FDA hat mit Avelumab und Durvalumab bisher insgesamt 5 PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibitoren zugelassen.</p> <p>In der Gesamtheit der Daten bieten die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine wertvolle, neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom. Wegen des Fehlens randomisierter Daten ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten nicht möglich. Für Patienten nach platinhaltiger Vortherapie sind PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitoren ein neuer Therapiestandard.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1, 2]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).</p> <p>Die häufigste Manifestationsform ist das oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinom. Risiken sind lokale Rezidive und die Entwicklung eines höheren Stadiums. Beim muskelinvasiven Blasenkarzinom ist die Behandlung multimodal mit optimaler, patienten-orientierter Zystektomie und der Option einer frühen Chemotherapie.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie indiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität, Therapieziel und Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel [2, 3], siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Medikamentöse Tumorthherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="336 367 1120 1197"> <pre> graph TD A[Stadium IV] --> B[für Cisplatin geeignet] A --> C[für Cisplatin nicht geeignet] B --> D[Cisplatin + Gemcitabin GC] D -- oder --> E[Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin MVAC] E --> F[Rezidiv, Refraktärität, Progress, Unverträglichkeit] F --> G[PD1/PD-L1 Inhibitor] G --> H[Rezidiv, Refraktärität, Progress, Unverträglichkeit] H --> I[Monochemotherapie] I -- oder --> J[Chemotherapie wie Erstlinie] J -- oder --> K[BSC] C --> L[Carboplatinhaltige Chemotherapie] L -- oder --> M[Monochemotherapie] M -- oder --> N[PD1/PD-L1 Inhibitor] N -- oder --> O[BSC] </pre> </div> <p data-bbox="1344 1212 1478 1244">¹ PD-1/PD-L1-Inhibitor: zugelassen sind Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab</p> <p data-bbox="134 1276 896 1308">² Monochemotherapie: Vinflunin, Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel</p> <p data-bbox="134 1316 560 1348">³ nach einer Remissionsdauer >6 Monate</p> <p data-bbox="134 1356 784 1388">⁴ PD-1/PD-L1-Inhibitor: zugelassen sind Atezolizumab, Pembrolizumab</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>⁵ BSC – Best Supportive Care</p> <p>Für die Erstlinientherapie gelten neben einem schlechten Allgemeinzustand, gemessen als Karnofsky Performance Status <80, viszerale Metastasen inklusive der Knochenmetastasen als prognostisch ungünstige Faktoren in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit [4].</p> <p>Das mediane Überleben beträgt bei Abwesenheit beider Prognosefaktoren ca. 33 Monate bei Cisplatin-haltiger Chemotherapie [5] und 9-12 Monate bei den Patienten, die nicht fit für diese Therapie sind [6], während diese bei Anwesenheit der Risikofaktoren ca. 10 Monate, respektive 5,5 Monate beträgt. Da Patienten ohne eine Chemotherapie im Mittel 3-6 Monate überlebt haben [7], sollte diesen Patienten eine Cisplatin-haltige Chemotherapie angeboten werden, wenn ihr Allgemeinzustand und die Begleiterkrankungen dies zulassen. MVAC als die ältere Therapie, HD-MVAC und Cisplatin/Gemcitabin sind ungefähr gleich wirksam. Weniger toxisch ist Cisplatin/Gemcitabin, gefolgt von MVAC. Eine höhere Dosisintensität von Cisplatin/Gemcitabin oder eine Dreierkombination z.B. mit Paclitaxel führt zu höheren Remissionsraten, höherer Toxizität, aber nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit [8].</p> <p>Wenn eine Therapie mit Cisplatin nicht möglich ist, kann dieses durch Carboplatin ersetzt werden, was jedoch eine deutliche Effektivitätseinbuße bedeutet [6, 9, 10]. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und einer Kreatininclearance zwischen 40 und 60 ml/min ist es durchaus möglich, Cisplatin in geteilter Dosis z.B. über 5 Tage oder wöchentlich zu geben.</p> <p>Wenn aufgrund des Allgemeinzustandes (ECOG ≥ 2) oder der Komorbiditäten weder eine Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie noch eine Carboplatin-basierte Kombinationstherapie möglich ist, kann eine Monochemotherapie z.B. mit Carboplatin oder Gemcitabin gegeben werden [3].</p> <p>In der Zweitlinientherapie richtet sich die Wahl der Medikamente auch nach dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie. Wenn der Progress nach mehr als einem halben Jahr Remission als Folge einer cisplatinhaltigen Chemotherapie auftritt, ist eine Wiederaufnahme der vorherigen Therapie sinnvoll. In der zweiten Linie der Chemotherapie wurden in der Zulassungsstudie für Vinflunin neben dem</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Allgemeinzustand (ECOG Performance Score) Lebermetastasen, der Hämoglobinwert und die Zeit, die seit dem Ende der Erstlinientherapie bis zum Progress vergangen ist, identifiziert [11]. Vinflunin ist in Europa für die Zweitlinientherapie des Harnblasenkarzinoms nach einer vorherigen platinhaltigen Therapie zugelassen, da es einen Überlebensvorteil gegenüber supportiver Therapie aufwies (Hazard Ratio 0,78; Median 2,6 Monate). Ohne einen Risikofaktor betrug das mediane Gesamtüberleben 14,2 Monate vs. 1,7 Monaten mit mehr als 2 Risikofaktoren. Taxane werden ebenfalls (in den USA bevorzugt) eingesetzt. In einer aktuellen Studie zu Docetaxel lag die Remissionsrate bei 14%, das mittlere progressionsfreie Überleben bei 2,8 Monate [12].</p>							
<p>Eine neue Option ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>							
<p>Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim rezidiviertem/refraktärem Urothelkarzinom</p>							
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
Balar 2017a IMvigor 210 [13]	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet	-	Atezolizumab	119	23 ⁵	2,7	15,9
O'Donnell 2017 Keynote-052 [14]	Erstlinie, Cisplatin- ungeeignet	-	Pembrolizumab	370	29	2,3	11,0
Sharma 2016 Checkmate 032 [15]	Zweitlinie	-	Nivolumab	78	26,7 ⁵	2,8	10,2
Sharma 2017,	Zweitlinie	-	Nivolumab	270	20,0	2,0	8,6

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

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Checkmate 275 [16]								
Bajorin, 2017 Bellmunt 2017, Keynote 045 [17]	Zweitlinie	Paclitaxel, Docetaxel <u>oder</u> Vinflunin	Pembrolizumab	542	11,0 vs 21,1 p = 0,001	3,3 vs 2,1 0,96 ⁶ n. s. ⁷	7,4 vs 10,3 0,70 p = 0,0004	
Rosenberg 2016, IMvigor 211 [18]	Zweitlinie		Azetolizumab	315	20,0	2,0	8,6	
Apolo 2017 [19]	Zweitlinie		Avelumab	44	18,2	2,7	13,7	
Powles, 2017 [20]	Zweitlinie		Durvalumab	191	17,8	1,5	18,2	
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁷ n.s. – nicht signifikant;</p> <p>Die Liste der von EMA oder FDA zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Arzneimittel ist in Tabelle 3 zusammengestellt.</p>								
<p>Tabelle 3: Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie des Urothelkarzinoms</p>								
Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung						
		EMA	FDA					

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

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zweitlinie	Erstlinie, für Cisplatin nicht geeignet	
PD-1 Inhibitor	Nivolumab	X		X
	Pembrolizumab	X	X	X
PD-L1 Inhibitor	Atezolizumab	X	X	X
	Avelumab			X
	Durvalumab			X
Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Pembrolizumab blockiert die Apoptose aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion.				

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten wurde vom G-BA eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In Deutschland wird gemäß Leitlinienempfehlung in der Regel die Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin verabreicht. Alternativ kommen eine Monochemotherapie (z.B. Gemcitabin) oder Best Supportive Care in Betracht.</p> <p>Für vortherapierte Patienten wurde vom G-BA das Vinca-Alkaloid Vinflunin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, für Patienten mit einem Rezidiv >6-12 Monate als Alternative auch eine platinbasierte Chemotherapie. In der Zweitlinientherapie werden auch Taxane eingesetzt, sind in Deutschland aber nicht in dieser Indikation zugelassen.</p> <p>Nachfolgend werden die Daten für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten jeweils unter „I.“, die für platinbasiert vorbehandelte Patienten jeweils unter „II.“ subsummiert.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung sind</p> <p>I. die nicht-randomisierte, offene Phase II-Studie Keynote-052 (Erstlinie) und</p> <p>II. die randomisierte, offene Phase III-Studie Keynote-045 (Zweitlinie).</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Keynote-045 Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert; die u.a. im Dossier zur Nutzenbewertung des pU berichteten Daten zu den jeweils letzten Datenschnitten beider Keynote-Studien sind nur als Kongressbeitrag publiziert [14, 17].</p> <p>Primäre Endpunkte der Studien waren in der Erstlinie (Keynote-052) die Ansprechrate und nach platinbasierter Vortherapie (Keynote-045) das Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (Gesamtpopulation und PD-L1 „positiv“).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>I. Die mediane Überlebenszeit für Cisplatin-ungeeignete Patienten, die in der Erstlinientherapie Gemcitabin/Carboplatin erhalten, liegt zwischen 7,2-10 Monaten; dabei scheint das Überleben stark von individuellen Patientenparametern abhängig zu sein [3]. Unter PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitoren ist die Überlebenszeit im indirekten Vergleich länger als unter Chemotherapie (Pembrolizumab: 11,0 Monate; Atezolizumab: 15,9 Monate) [13, 14].</p> <p>II. Die mediane Überlebenszeit unter Vinflunin in der Zweitlinientherapie lag in der Zulassungsstudie bei 6,9 Monaten [11]. In der Keynote-045 Studie war sie für eine Chemotherapie mit Taxanen oder Vinflunin mit 7,4 Monaten vergleichbar; das Gesamtüberleben im Pembrolizumab-Arm war mit 10,3 Monaten signifikant länger als unter Chemotherapie (HR 0,70) [17].</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>I. Die Ansprechrate war primärer Endpunkt in der nicht-randomisierten Erstlinienstudie und betrug 29 %. Unter Gemcitabin/Carboplatin werden Remissionsraten von 24-56 % berichtet [14, 3].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>II. Die Keynote-045 zeigt eine signifikant höhere Remissionsrate unter Pembrolizumab gegenüber einer Standard-Chemotherapie (21,1 vs. 11,0 %) [17].</p> <p>Das progressionsfreie Überleben unter Pembrolizumab (i) ist kurz bzw. (ii) wird nicht verlängert [17].</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Nebenwirkungen</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in Keynote-045 und -052 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens sowie der VAS des EQ-5D erhoben. Direkt vergleichende Daten zur Chemotherapie liegen nur von der Keynote-045 (ii) vor. Diese zeigen signifikante Vorteile hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung für Pembrolizumab gegenüber einer Standard Chemotherapie in Bezug auf folgende Krankheitssymptome: Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe. Darüber hinaus finden sich signifikante Vorteile in folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: globaler Gesundheitsstatus/LQ, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion. Die Ergebnisse sind u.a. aufgrund der fehlenden Verblindung mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet [17].</p> <p>Die Ergebnisse der Keynote-052 (i) sind in Einklang mit den</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnissen der randomisierten Studie für Patienten nach Vortherapie [14].	
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 16,5 - 19% der Patienten in den Studien Keynote-045 bzw. Keynote-052 auf. Häufigste Nebenwirkungen von Pembrolizumab sind Pruritus, Fatigue, Übelkeit und Durchfall [14, 17].</p> <p>Keynote-45 zeigt im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie signifikant weniger unerwünschte, schwerwiegende unerwünschte und schwere unerwünschte (CTCAE-Grad 3-5) Ereignisse sowie weniger Studienabbrüche. Unter Pembrolizumab treten weniger hämatogene Nebenwirkungen (Anämie, Neutropenie), gastrointestinale Nebenwirkungen (Appetitverlust, Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe), Fatigue, Neuropathie und Alopezie auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen treten vermehrt unter Pembrolizumab auf und führen u.a. zu einem signifikant häufigeren Auftreten endokriner Erkrankungen (HR 5,34), in erster Linie Hypothyreosen [17]. Das Nebenwirkungsspektrum von Pembrolizumab in der ersten Linie (Keynote-052) ist vergleichbar zu den Ergebnissen der randomisierten Studie [14].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegten Subgruppen und zweckmäßigen Vergleichstherapien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Indikation nach platinbasierter Vortherapie (ii) scheint die isolierte Betrachtung von Vinflunin als zweckmäßige Vergleichstherapie zwar aus methodischer Sicht nachvollziehbar. Aus medizinischer Fachexperten-Sicht sollte aber die Betrachtung der gesamten Chemotherapiegruppe nicht außer Acht gelassen werden. Auch wenn im Detail Unterschiede zwischen Vinflunin und einer Taxan-basierter Chemotherapie bestehen, so zeigen sich insgesamt doch nachvollziehbare Vorteile für Pembrolizumab in Bezug auf Wirksamkeit, Nebenwirkungsspektrum sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. • Für die Erstlinien-Indikation bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten (i) ist Gemcitabin/Carboplatin als de facto Standard in Deutschland auf Basis der S3-Leitlinienempfehlung anzusehen. Eine Monochemotherapie kann alternativ verabreicht werden, wobei in der Leitlinie Blasenkarzinom ausdrücklich auf die Empfehlung einer 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestimmten Substanz verzichtet wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist nachvollziehbar, dass aus methodischer Sicht kein valider Vergleich zu den vorhandenen Chemotherapiedaten in der Erstlinien-Indikation möglich ist. In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben ist aufgrund der Ergebnisse von Pembrolizumab (und Atezolizumab) aber auch nicht davon auszugehen, dass dieses kürzer als mit Gemcitabin/Carboplatin ist. Das Spektrum unerwünschter Ereignisse und die Lebensqualitätsanalysen sind konsistent mit den Daten nach Vortherapie. 	
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Mit Pembrolizumab ist jetzt der erste Immuncheckpoint-Inhibitor für die Therapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinom für Cisplatin-ungeeignete, nicht-vorbehandelte Patienten von der EMA zugelassen und steht zur frühen Nutzenbewertung an. Des Weiteren erfolgt die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Indikation nach platinbasierter Vorbehandlung. In den USA wurden bereits 5 Arzneimittel aus der Substanzklasse der PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibitoren in diesen Indikationen zugelassen.</p> <p>Die EMA-Zulassung von Pembrolizumab beruht (i) auf einer nicht-randomisierten Studie für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ungeeignete Patienten sowie (ii) auf einer randomisierten Phase-III-Studie im Vergleich zu einer Standardtherapie nach platinbasierter Vortherapie.</p> <p>Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom (Stadium IV) für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten sowie nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinientherapie ist schlecht. Die Fortschritte der molekular gezielten Therapien sind bisher am Urothelkarzinom vorbeigegangen.</p> <p>I. Pembrolizumab führt im indirekten Vergleich gegenüber Gemcitabin/Carboplatin zu numerisch höheren Ansprechraten, einem längeren medianen Gesamtüberleben und einer höheren Überlebensrate nach 12 Monaten. Die Daten sind vergleichbar zu den Ergebnissen des PD-L1 Antikörpers Atezolizumab.</p> <p>II. Die Ansprechraten unter Chemotherapie liegen bei etwa 11%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 2-3 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 7-10 Monaten. Pembrolizumab führt im direkten Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie (Vinflunin, Taxane) zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,70), einer höheren Überlebensrate nach 12 Monaten und der objektiven Ansprechraten; das progressionsfreie</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überleben wird nicht verlängert [17].</p> <p>Unter PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibition treten im Vergleich zur Chemotherapie weniger hämatogene Nebenwirkungen (Anämie, Neutropenie), gastrointestinale Nebenwirkungen (Appetitverlust, Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe), Fatigue, Neuropathie und Alopezie auf. Die Symptom-bezogene Lebensqualität unter diesen Therapien ist vergleichsweise gut. Allerdings werden unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab vermehrt immun-vermittelte Nebenwirkungen beobachtet durch die ein kleiner Teil der Patienten auch Schaden nehmen (z.B. Hypothyreose, Cortison-Substitutionspflicht).</p> <p>In der Gesamtheit der Daten bieten die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine wertvolle, neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Urothelkarzinom. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten und zur Identifikation geeigneter Patientengruppen sind weitere, vergleichende Studien erforderlich. Für Patienten nach platinhaltiger Vortherapie sind PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitoren ein neuer Therapiestandard.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>
3. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-038OL.html>
4. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M et al.: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 17: 3173-3181, 1999. DOI:10.1200/JCO.1999.17.10.3173
5. Bellmunt J et al.: Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer 95:751-757, 2002. DOI:10.1002/cncr.10762
6. De Santis M et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 30:191-199, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.37.3571
7. Hautmann RE, de Petroni RC, Pfeiffer C, Volkmer BG: Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol 61:1039-1047, 2012. DOI:10.1016/j.eururo.2012.02.028
8. Bellmunt J, von der Maase H, Mead H et al.: Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol 30:1107-1113, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.38.6979
9. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ et al.: Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 Suppl 3:iii40-48, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdu223
10. Witjes AJ, Lebet T, Comperat EM et al.: Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Euro Urol 71:462-475, 2017. DOI:10.1016/j.eururo.2016.06.020
11. Bellmunt, 2009 Bellmunt, J., et al., Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 27:4454-4461, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534
12. Petrylak DP et al.: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2017-Congress/News-Articles/Ramucirumab-Improves-PFS-in-Patients-with-Platinum-Refractory-Advanced-Urothelial-Carcinoma>
13. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al., Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 389:67-76, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
14. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV et al., Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). J Clin Oncol (Suppl) 35:4502, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4502
15. Sharma P, Callahan MK, Bono P et al.: Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 17:1590-1598, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X

16. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke et al.: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18:312-322, 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7
17. Bajorin EM, De Wit R, Vaughn DJ et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol (Suppl)* 35:4501, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4501
18. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T et al.: Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 387:1909-1920, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4
19. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A et al.: Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol* 35:2117-2124, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6795
20. Powles T, O'Donnell PH, Massard C et al.: Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol* 3:e172411, 2017. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2411

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Januar 2018
von 15.03 Uhr bis 15.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Glöckner
Frau Dr. Herrmann

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

Frau Dr. Sahakyan
Herr Simang
Frau PD Dr. Tschiesner
Frau Dr. Wendel-Schrief

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Frau Dr. Edlich
Herr Dr. Rosé

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

Herr Dr. Buhck
Herr Hildebrandt

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, mit einiger Verspätung begrüße ich Sie ganz herzlich hier beim Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Pembrolizumab, hier heute zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms. Ich begrüße Sie ganz herzlich und entschuldige mich zunächst einmal bei allen, die pünktlich waren, dafür, dass der pharmazeutische Unternehmer unpünktlich war und deshalb diese ganze Chose hier so ein bisschen nach hinten geschoben wurde. Entgegen sonstigen draußen kolportierten Meinungen sind wir ja großzügig und machen das auch alles, wenn es irgendwie geht. Ich habe nur festgestellt, dass einige ziemlich unschlüssig draußen herumgestanden haben und nicht wussten, was sie mit ihrer kostbaren Lebenszeit machen sollten. Also, ich entschuldige mich; wir haben zwar nichts damit zu tun, aber man kann sich nicht zu oft entschuldigen. Deshalb beginnen wir jetzt mit der Anhörung.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Dezember 2017. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen MSD SHARP & DOHME, die DGU und die DGHO Stellungnahmen eingereicht, zum anderen Herr Professor Retz von der AG Urologische Onkologie der DKG, dann Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Pierre Fabre Pharma GmbH, Roche Pharma AG und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll wie üblich wieder die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD müsste Frau Dr. Sahakyan da sein – jawohl –, Herr Simang – ja –, Frau Privatdozentin Dr. Tschiesner – ja – und Frau Dr. Wendel-Schrief – ja. Weiter müssten für Bristol Frau Dr. Glockner und Frau Dr. Herrmann da sein – ja –, dann für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Prof. Dr. Grimm – ja –, für die DGHO Herr Professor Wörmann, dann für Pierre Fabre Frau Dr. Edlich und Herr Dr. Rosé – ja –, ferner für Roche Pharma Herr Dr. Buhck und Herr Hildebrandt – ja – und schließlich für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein, das sehe ich nicht.

Es folgt der übliche Hinweis zum Verfahren: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Ihren Namen und entsendendes Unternehmen bzw. Institution, bevor Sie das Wort ergreifen. Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer selbstverständlich wieder die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu der Dossierbewertung und zum Indikationsgebiet zu sagen.

Wenn es möglich ist, würde ich im Verlauf zum einen gern über den Stellenwert von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie ein bisschen diskutieren; dazu haben wir bereits eine differenzierte Betrachtung, die Sie ja gelesen haben. Zum anderen sollten wir uns über die Frage unterhalten, ob es Hinweise auf Ungleichverteilung prognostischer Faktoren in der Studie KEYNOTE 045, zum Beispiel bezüglich der Lebermetastasen, zwischen dem Pembrolizumab-Arm und den Vinflunin-Patienten geben könnte. Wie wird bei diesen Patienten mit dem verzögerten Wirkeintritt von Pembrolizumab umgegangen? Die EMA hat hierzu auf eine höhere Anzahl von Todesfällen in den ersten zwei Behandlungsmonaten hingewiesen; das ist eine wichtige Fragestellung.

Ob wir darüber sprechen oder nicht, hängt damit zusammen, ob die einzelnen pUs jetzt hier in einen Diskurs treten oder die Kliniker sich irgendwie festlegen wollen: Gibt es vergleichende Daten zum Stellenwert der PD-L1- und PD-1-Inhibitoren untereinander? Aber, wie gesagt, das ist Geschmackssache, und es ist nicht die zentrale Frage.

Ich würde jetzt zunächst den pU um seine Ausführungen bitten. Wer macht das? – Frau Wendel-Schrief, bitte schön.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. – Sehr geehrter Herr Hecken, werte Mitglieder des Unterausschusses, liebe weitere Anwesende! Zuerst einmal haben Sie natürlich völlig recht, Herr Hecken: Es ist nicht an Ihrer Stelle, sich zu entschuldigen, sondern an unserer. Es tut uns unsagbar leid, dass wir es nicht geschafft haben, um eins hier zu sein. Ich kann Ihnen nur sagen: In München war ein ziemliches Schneechaos. Es lag nicht daran, dass wir zu spät am Flughafen gewesen wären, sondern es lag wirklich daran, dass die Maschinen nicht gestartet sind bzw. ausgefallen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist halt so, weil der Winter immer so überraschend kommt.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ja, nicht wahr? Selbst in München ist es manchmal überraschend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit rechnet man im Januar nicht. Wir haben bei der ersten Anhörung schon festgestellt, dass der Tod unbestreitbar ein finaler Endpunkt ist und dass auch derjenige, der gesund stirbt, definitiv tot ist. Vor diesem Hintergrund sei es Ihnen vergeben.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Also vielen Dank für Ihre Flexibilität und die Möglichkeit, die Anhörung auf drei Uhr zu verschieben.

Ich möchte Ihnen die Kolleginnen und den Kollegen, die heute mit mir nach Berlin gekommen sind, kurz vorstellen. Ganz links von mir sitzt Herr Michael Simang, der für das Dossier verantwortlich ist, links neben mir sitzt Frau Narina Sahakyan, die zuständige Market Access Managerin, und rechts von mir Frau Uta Tschiesner; sie leitet die medizinisch-onkologische Abteilung bei uns im Haus. Mein Name ist Jutta Wendel-Schrief; ich leite die Abteilung Market Access bei MSD.

Wie Sie bereits ausgeführt haben, wollen wir heute den Zusatznutzen von Pembrolizumab gleich in zwei Anwendungsgebieten diskutieren, nämlich der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten als auch im Anwendungsgebiet für Patienten mit Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Ich möchte zuerst ganz kurz auf die Erstlinientherapie eingehen. Hierbei handelt es sich um Patienten, denen derzeit keine gute zugelassene Therapiemöglichkeit zur Verfügung steht, da sie für Cisplatin nicht geeignet sind. Für die Versorgung dieser Patienten wäre es daher wünschenswert, eine Therapiealternative zu haben. Daher hat die EMA auch konsequenterweise auf Basis einer Singlearmstudie, der KEYNOTE-052-Studie, für Pembrolizumab eine Zulassung erteilt. Diese Situation führt jedoch bei der

Zusatznutzends Diskussion nach AMNOG zu einigen Schwierigkeiten, die wir hier bereits öfter diskutiert haben.

Wir haben in unserem Dossier die Studienergebnisse von KEYNOTE 052 einer historischen Vergleichsgruppe mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die wir mit einer Carboplatin/Gemcitabin-Therapie operationalisierten, gegenübergestellt. Bei der Auswahl dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie folgten wir der G-BA-Beratung. Des Weiteren wird Carboplatin/Gemcitabin in allen relevanten Leitlinien empfohlen. Daher sehen wir die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin im deutschen Versorgungskontext als einzige relevante zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet an. Sieht man sich nun den Vergleich von Pembrolizumab versus Carboplatin/Gemcitabin an, so zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab beim Endpunkt Gesamtüberleben. Insgesamt sehen wir hier eine Fallkonstellation, die eine Bewertung des Zusatznutzens mittels Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen erlaubt. In der Gesamtschau aller vorliegenden Informationen ergibt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Lassen Sie mich nun zur Patientengruppe nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie kommen. Hier können wir auf die Erkenntnisse der Studie KEYNOTE 045 zurückgreifen. Auf Basis dieser Erkenntnislage hat das IQWiG in seiner Bewertung bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen erkannt, was uns natürlich freut. Jedoch sind wir der Ansicht, dass der Zusatznutzen als erheblich zu quantifizieren ist. Das IQWiG bestätigt signifikante Verbesserungen in der Überlebensdauer, bei den Symptomen, der weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Nach Maßgabe der Arzneimittelnutzenverordnung liegt jedoch ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens erreicht wird. Dies ist im Anwendungsgebiet des Urothelialeukarzinoms nach einer platinbasierten Chemotherapie für Pembrolizumab der Fall.

Ich möchte noch einmal ganz kurz die wichtigsten Diskussionspunkte aus unserer Sicht zusammenfassen: In der Erstlinientherapie wird die zVT durch Carboplatin/Gemcitabin repräsentiert. Beim Vergleich von KEYNOTE 052 mit historischen Daten zu Carboplatin/Gemcitabin ergibt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. In der Zweitlinientherapie nach platinbasierter Chemotherapie ergibt sich auf Basis der KEYNOTE 045 ein erheblicher Zusatznutzen für Pembrolizumab. – Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion hierzu mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Die erste Frage richtet sich an die beiden Praktiker, an Herrn Grimm und Herrn Wörmann: Wie sehen Sie den Stellenwert in der Erstlinie, jenseits der Frage, wie das bei der Evidenz im Rahmen der einarmigen Studie operationalisiert worden ist? Ich frage einfach deshalb danach, damit wir einmal den praktischen Nutzen sehen. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Same procedure as this morning: Wir halten einarmige Studien für interessant. Wir denken, dass wir zweiarmige Studien, dass wir randomisierte Studien brauchen, um einen Zusatznutzen zu quantifizieren. Wir sehen, dass die Daten exzellent sind. Wir sehen durchaus, dass die Überlebensdaten lang sind, wir sehen, dass das bessere Daten als gewohnt sind, wir sehen im indirekten Vergleich genau das, was eben dargestellt worden ist, nämlich dass es besser aussieht. Wir können aber auch nicht den

Standard unterminieren, den wir uns hier vorstellen, da die Anzahl der Patienten so klein nicht ist. Wir haben hier relativ alte Patienten, wir haben hier relativ komorbide Patienten, wir haben eine ganze Reihe von Patienten, die völlig realistischerweise für Platin nicht geeignet sind. Aber es ist eben keine so kleine Gruppe, wenn auch eine etwas heterogene Gruppe. Wir können uns vorstellen, dass hier randomisierte Studien möglich sind, und würden uns das wünschen. Also: Wir sehen, dass das gut aussieht; aber wir halten es für schwierig, hier einen Zusatznutzen zu quantifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.– Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich kann dem letztlich nur zustimmen. Meines Erachtens ist, wenn man die Daten betrachtet, das Gesamtüberleben sicherlich nicht schlechter als das, was wir mit Gemcitabin/Carboplatin sehen. Das ist allerdings ein indirekter Vergleich. Ein Vorteil für die Patienten liegt sicherlich bei dem Nebenwirkungsspektrum, das wir hier sehen. Wie Sie richtig sagten, haben einzelne Patienten nichtsdestotrotz einen Schaden von diesen Therapien durch immunvermittelte Nebenwirkungen oder weil sie einen frühen Progress haben. Der Anteil der primär progredienten Patienten ist mit diesen Therapien leider relativ hoch; dadurch kann ein Schaden entstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie sehen Sie die zVT, die vom pU ausgesucht worden ist, also Carboplatin? Wie sind die verortet?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich denke, Gemcitabin/Carboplatin ist die adäquate Vergleichstherapie. Ich würde sagen, das ist der De-facto-Standard in Deutschland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Derselbe Punkt: Platin ist der Standard. Cisplatin geht bei diesen Patienten nicht

(Herr Prof. Dr. Grimm [DGU]: Niereninsuffizienz!)

wegen der Komorbidität. Vor allem die Niereninsuffizienz ist genau bei diesen Patienten kritisch. Also, Carbo und Gemcitabin ist eingeführt und von der Toxizität her kontrollierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Okay, gut. Weitere Fragen! – Wer möchte? Keiner? – Das ist ja spannend. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte eine Frage, allerdings zum zweiten Anwendungsgebiet, Second-Line. Machen wir das jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich würde sagen, First-Line ist durch.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal auf den Punkt kommen, den Sie, Herr Professor Hecken, auch angesprochen hatten, nämlich dass die Kurven zum Gesamtüberleben am Anfang ein Überkreuzen zeigen. Dazu wollte ich gern die Fachgesellschaften noch einmal fragen. Wir hatten das ja bei den Checkpoint-Inhibitoren bereits bei anderen Indikationen besprochen; da hatten wir dieses Phänomen auch gesehen. Wie ist da Ihre klinische Erfahrung? Es wurde ja darauf abgehoben. Ich denke, die Proportional-Hazard-Annahme ist

gegeben, da das IQWiG die Daten ja bewertet hat, trotz des Überkreuzens. Wie ist Ihre klinische Erfahrung? Gibt es tatsächlich Patienten in dieser Indikation, die nicht lange genug leben, um vielleicht von einem späteren guten Ansprechen unter Pembrolizumab zu profitieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Etwas anders formuliert, würde ich das unterstützen. Es ist nicht so, dass die Patienten nicht lange genug leben, sondern es gibt eine Gruppe von Patienten, bei denen das Ansprechen auf diese Therapie im Vergleich zur Chemotherapie zu langsam kommt. Es gibt eine Gruppe von Patienten mit rasch progredienter Erkrankung, bei denen man durch eine Chemotherapie kurzfristig eine Rückbildung zum Beispiel von kritischen Symptomen hinbekommt. Das geht bei der Immuntherapie nicht. Da formal das Volumen zum Teil sogar etwas zunimmt – die Zunahme geschieht aufgrund dessen, dass Immunzellen dort hineinwandern –, brauchen wir oft zwei bis drei Monate, in denen die Patienten eher schlechter werden, bevor wir merken, dass es deutlich besser wird. Das ist bei älteren Patienten mit rasch progredienter Erkrankung potenziell eine Gruppe, die nicht profitiert. Das ist der Grund, warum wir randomisierte Studien haben wollen. Letztlich müssen wir darauf hinauskommen, dass wir diese Gruppe irgendwie so sauber identifizieren, klinisch oder biologisch, dass wir sie in Zukunft herausnehmen würden. Aber dazu muss man sie leider erst einmal gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grimm, Ergänzung oder Bestätigung?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Das Urothelkarzinom ist halt eine relativ rasch progrediente Erkrankung – ich glaube, die Biologie ist ähnlich wie zum Beispiel beim Bronchialkarzinom –, und dadurch tritt dieser Effekt da durchaus zutage, auch klinisch erkennbar, dass uns einzelne Patienten dann mit ihrer Erkrankung „weglaufen“.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Verfolgyi, bitte.

Herr Dr. Verfolgyi: Nur eine kleine Ergänzung vielleicht zu der Proportional-Hazard-Annahme. Ob sie hier letztendlich erfüllt ist, kann man an der Kurve natürlich wegen des Kreuzens nicht abschließend beurteilen. Trotzdem ist das Cox-Modell, das dabei angewendet worden ist, relativ robust gegen solche kleineren Verletzungen dieser Annahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Fragen? – Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Noch einmal eine Frage an den pU: Haben Sie noch Daten für die Teilpopulation hinsichtlich Subgruppenanalysen, PD-L1-Status, Vortherapie, Geschlecht? Das sind Daten, die uns jetzt nicht vorliegen. Dasselbe gilt für die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, spezifischen unerwünschten Ereignisse, gerade vor dem Hintergrund, dass sich bei denjenigen Patienten, die kein PD-L1 exprimieren, der signifikante Überlebensvorteil nicht mehr gezeigt hat. Haben Sie da noch irgendwelche Daten, die Sie liefern könnten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Darf ich Sie noch einmal kurz fragen, ob es jetzt um die Erstlinien- oder um die Zweitlinientherapie ging?

Frau Ossevorth: Es geht um die Erstlinie.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Gut, danke schön.

Frau Ossevorth: Entschuldigung, um die Zweitlinie. – Entschuldigung, Zweitlinie.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Um die Zweitlinie, okay. Dann möchte ich die Frage gern an Herrn Simang weitergeben.

Herr Simang (MSD): Es ist so, dass wir insgesamt die Gesamtstudie als bewertungsrelevant betrachten. Aus diesem Grund haben wir für die Vinflunin-Subpopulation – diese steht ja hier zur Diskussion – keinerlei Subgruppenanalysen angefertigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Weitere Subgruppenanalysen für andere patientenrelevante Endpunkte haben Sie aber durchaus geliefert. Deswegen stellt sich uns die Frage, warum es gerade für diesen PD-L1-Status, der ja nicht ganz unerheblich und unwichtig ist, sowohl hinsichtlich der PD-L1-Inhibitoren als auch der immunspezifischen unerwünschten Ereignisse keine Subgruppenanalysen gibt. Das habe ich jetzt so richtig verstanden?

Herr Simang (MSD): Wir haben Subgruppenanalysen dafür hinsichtlich der Gesamtstudienpopulation. Diese haben wir im Dossier auch vollumfänglich dargestellt. Daraus lässt sich auch entnehmen, dass es hier aus unserer Sicht keine relevanten Effektmodifikationen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Verfölgyi.

Herr Verfölgyi: Zu diesem Punkt, zu der nicht relevanten Effektmodifikation, möchte ich etwas sagen. Hier geht es ja eigentlich nicht darum, zu zeigen, dass Unterschiede – – Nein, es geht darum aufzudecken, dass sich da kein Unterschied zeigt. Das ist eigentlich eine Äquivalenzfragestellung. Eigentlich will man ja zeigen, dass die beiden Teilpopulationen der Studie gleich sind. Deswegen ist halt das Fehlen einer Effektmodifikation kein Beleg dafür, dass sie hinreichend gleich sind, um die gesamte Studie zu betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Simang, möchten Sie das kommentieren?

Herr Simang (MSD): Ja, sehr gerne. Vielen Dank. – Insgesamt sehen wir in den Dossieranalysen nur vereinzelte Effektmodifikationen, die sich nicht konsistent über ganze Endpunktebenen erstrecken. Infolgedessen rechnen wir damit, dass Effektmodifikationen insgesamt unwahrscheinlich sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann lassen wir das so stehen. – Weitere Fragen? Ja, bitte schön, Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich will in diesem Zusammenhang noch einmal nach den Lebermetastasen fragen; Professor Hecken hatte das schon angesprochen: Können Sie diesen unterschiedlichen Anteil von Lebermetastasen bestätigen? Ich frage danach, weil wir diese Zahlen zur Gesamtpopulation nicht wiedergefunden haben. Es geht auch um die unterschiedliche Anzahl an Patienten mit zwei oder drei Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisse, auf die die stellungnehmende Firma hingewiesen hat. Diese Zahlen weichen beträchtlich von den Anteilen ab, die das IQWiG in der Bewertung für die Gesamtpopulationsvergleichsgruppe der EU-Bürger angibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Sahakyan.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Danke. – In der Gesamtstudie hatten wir circa 33 Prozent Patienten mit Lebermetastasen. Der Anteil der Patienten, die nach Bellmunt Risk Score zwei prognostische Faktoren aufwiesen, lag bei über 40 Prozent. Das war, basierend auf der Baseline-Charakteristika-Tabelle, also in der Gesamtstudie, circa ein Drittel mit Lebermetastasen und 42 Prozent mit mehr als zwei prognostischen Faktoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bartmann, ist das okay? – Nachfrage.

Herr Dr. Bartmann: Der Anteil in der Vinflunin-Population war aber höher, oder?

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Im Dossier haben wir kein Baseline-Charakteristikum für die Vinflunin-Subpopulation mitgeliefert. Ich habe die Zahlen zurzeit nicht mehr im Kopf; das muss man nachschauen. Also, die Zahlen für die Vinflunin-Subpopulation haben wir im Dossier nicht dargestellt, und auswendig weiß ich sie auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Das müsste man dann vielleicht noch einmal überprüfen. Ich habe es jetzt auch nur aus dieser Anfrage so herausgenommen. Demnach waren es 47 Prozent in dem Vinflunin-Vergleichsarm bei den Lebermetastasen. Das wäre ja auch ein deutlicher Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre dann 33 versus 47. Ja, das ist schon signifikant. – Das würden Sie uns dann noch zur Verfügung stellen, Frau Wendel-Schrief?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Das können wir gerne noch nachträglich zur Verfügung stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Okay. Weitere Fragen? – Keine? – Doch. Frau Müller und Herr Bartmann.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften zum Stellenwert der Taxane in der Second-Line-Therapie. Sie sind zwar in Ihrer Stellungnahme darauf eingegangen, aber vielleicht können Sie das hier noch einmal kurz erläutern: Haben sie einen Stellenwert auch in Deutschland? Möglicherweise können Sie auch zur zVT noch einmal etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich ja ohnehin gemeldet; dann können Sie das eine mit dem anderen verbinden. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): In der Publikation war der Anteil von Lebermetastasen 34 Prozent im Pembro-Arm und 35 Prozent im Chemotherapie-Arm. So ist das im *New England Journal* publiziert. Jetzt weiß ich nicht, ob das hier relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir kriegen es ja dann eben noch einmal von ihnen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist ja keine Ungleichgewichtigkeit. Das ist ja aber dann gleich. - Gut, vielleicht sollte ich trotzdem – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir kriegen das; aber gleichwohl ist es noch einmal bestätigt, weil es da Hinweise gibt. Deshalb fragt Herr Bartmann aus dem Stellungnahmeverfahren, ob das möglicherweise anders wäre, sein könnte oder Gott weiß was. – Okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will trotzdem noch einmal darauf hinweisen, dass die viszerale Metastasierung – jetzt konkret, ob Lymphknoten oder Leber oder andere Organe – für uns nicht klar ein biologisch unterschiedliches Kriterium dieses Krebses ist. Das wäre dieselbe Argumentation, die wir heute Morgen beim Mammakarzinom hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es kann durchaus sein, dass es Überlappungen gibt. Es kann sein, dass es biologisch andere Urothelkarzinome gibt, die in die Leber gehen; es kann aber eher so sein, dass es ein noch weiteres Fortschreiten von Metastasierung ist, abhängig davon, wann die Metastasierung erkannt wird. Deswegen würden wir diese Trennung alleine dessen, ob das in der Leber festgestellt worden ist, für etwas schwierig halten. Hinzu kommt, dass die Bildgebung potenziell nicht so sicher ist. Wir wissen, in der gängigen Bildgebung muss eine Metastase mindestens einen halben Zentimeter groß sein, um sie zu detektieren, und genauer wird es auch nicht festgestellt. Wir erachten es also als ein wenig schwierig, so etwas als Schwarz-Weiß-Kriterium einzuführen. Das hatten wir heute Morgen auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann war die Frage, wo wir insgesamt die Präparate einstufen. Ist das die Diskussion?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Taxane.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DHGO): Taxane werden häufig eingesetzt.

(Frau Dr. Müller: Auch in Deutschland?)

– Vinflunin ist Standard, aber Taxane werden durchaus eingesetzt und von den Kassen auch bezahlt. – Jetzt dürfen Sie das konkret sagen, Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): In Deutschland oder in Europa ist ja nur Vinflunin zugelassen. Ich denke, das wird auch aufgrund der Leitlinienempfehlung überwiegend eingesetzt. Die Taxane werden in Deutschland eine untergeordnete Rolle spielen. In den USA sind sie dagegen, weil da das Vinflunin nicht zugelassen ist – so entnehme ich das jedenfalls den Gesprächen mit Kollegen –, eher der Standard. Wir sehen am Ende meines Erachtens keinen großen Unterschied in der Wirksamkeit der Taxane gegenüber Vinflunin. Insofern ist aus meiner Sicht auch die Frage, ob wir jetzt in der Vinfluningruppe mehr Lebermetastasen haben oder nicht, eher von untergeordneter Bedeutung, weil wir die Chemotherapie-Gruppe, unabhängig davon, ob sie nun Vinflunin oder ein Taxan bekommen haben, in der Zweitlinienindikation nicht unterschiedlich sehen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, oder? – Okay, eindeutig.

Frau Dr. Müller: Das ist klar geworden, ja: Ähnliche Wirksamkeit, aber eben kein direkter Vergleich, der vorliegt; vielmehr würden Sie aus Ihrer klinischen Erfahrung die Gesamtpopulation dann eher berücksichtigen, nehme ich an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich noch einmal Herrn Bartmann, Herrn Verfölgy und Frau Ossevorth. – Herr Bartmann, bitte.

Herr Dr. Bartmann: Ich habe noch zwei kleine Fragen an die Fachgesellschaften. Einerseits war auffallend, dass hier bei dieser Indikation – dabei da handelt es sich ja um fortgeschrittene oder metastasierte Harnblasenkarzinome – der Anteil der lokal fortgeschrittenen mit jeweils unter 3 Prozent recht gering war. Ist das typisch? Kann man für das fortgeschrittene metastasierte Krankheitsbild sagen, dass die Metastasierung weitaus häufiger das klinische Bild ist? Das war die erste Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Wertigkeit der Remissionsraten. Da war auffallend, dass in der First-Line-Situation die Remissionsrate nicht so günstig war wie in der Second-Line-Situation. Im zweiten Fall waren das 21 versus 11 Prozent, und bei der First-Line-Situation war die Remissionsrate sogar etwas geringer als im Vergleich. Könnten Sie das bitte noch kommentieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Letztlich werden die lokal fortgeschrittenen Tumoren natürlich in der Regel in kurativer Intention operiert, gegebenenfalls auch mal bestrahlt. Meistens kommen die Patienten dann erst im fernmetastasierten Stadium, also im Stadium IV, dann zu einer systemischen Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, der Anteil, also diese 3 Prozent, entspricht der Behandlungsrealität, weil sie eben vorher, wenn es beispielsweise zum Progress kommt, bevor sie dann im Stadium IV sind, anders behandelt werden?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Primär wird ein lokal fortgeschrittenes Stadium kurativ intendiert behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da wird operiert, klar. Okay. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die zweite Frage betraf die hohe oder die vergleichsweise niedrige Remissionsrate. Die 21 Prozent Remissionsrate in der Zweitlinientherapie sind hoch. Das sage ich angesichts der inzwischen publizierten Daten; ich glaube, morgen ist Deadline für Atezolizumab in derselben Indikation, ebenfalls randomisierte Studien. In derselben Substanzklasse liegen die Remissionsraten niedriger. Sie sind hier relativ hoch. Das ist so, wie es ist. Trotzdem rechnen wir in der Substanzklasse eher mit niedrigeren Remissionsraten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Verfölgyi.

Herr Dr. Verfölgyi: Ich weise noch einmal auf den eben von Herrn Bartmann geäußerten Einwand hinsichtlich der Verteilung der Lebermetastasen hin. Ich glaube, Sie beziehen sich da auf eine Tabelle in den Stellungnahmen, wenn ich das richtig verstanden habe. Man muss natürlich beachten, dass die Pembrolizumab-Gruppe die Gesamtpopulation darstellt, also die gesamte Gruppe, nicht danach aufgeteilt, welche Chemotherapie sie denn bekommen hätten, wenn sie in die andere Gruppe randomisiert worden wären. Deswegen ist es erst einmal keine Imbalance, sondern man sieht einfach nur, dass da Heterogenität innerhalb dieser Gruppe besteht, was eher noch einmal unterstreicht, dass man eigentlich dann die gesamte Teilpopulation der Vinflunin-Patienten bzw. der Patienten der Pembrolizumab-Gruppe betrachten muss, die Vinflunin bekommen hätten.

Herr Dr. Bartmann: Als Imbalance hatten wir das auch nicht gesehen. Das ist ja ganz vergleichbar in beiden Armen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Ich habe noch einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer; es geht noch einmal um den Einsatz von Docetaxel/Paclitaxel in der Second-Line in der KEYNOTE 045. Folgende Frage stellt sich uns: Anhand welcher Kriterien haben Sie oder hat der Prüfarzt entschieden, dass Docetaxel oder Paclitaxel die sachgerechte therapeutische Intervention sein soll?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Wie gesagt, in der KEYNOTE 045 hatten die Patienten drei Therapieoptionen. Die Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes wurde vor der Randomisierung festgelegt, und der Prüfarzt hat individuell entschieden, welche Patienten welche Chemotherapie bekommen werden. Ergänzend haben wir noch eine retrospektive Befragung durchgeführt, eine sogenannte TPC-Survey, treatment of physician choice. Das wurde retrospektiv durchgeführt, und die Ergebnisse haben die Verteilung von Taxanen und Vinflunin in der Studie bestätigt, weil das auch der Entscheidung entsprach, wie die Ärzte individuell vor der Randomisierung entschieden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Dennoch sind die Kriterien noch nicht ganz klar, anhand derer der Prüfarzt bestimmt hat, ob er sich für Docetaxel oder Paclitaxel entscheidet.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Wie bereits erwähnt wurde, ist Vinflunin nur in Europa zugelassen, und die Taxane sind es in den USA. Das ist eine internationale Studie mit Zentren sowohl in Amerika als auch in Europa. Das war ein Kriterium. Aber mittels dieses TPC-Survey haben wir auch dargestellt, dass die Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Vinflunin-Therapie nicht geeignet waren, in einem solchen Fall Taxane bekommen haben. Das war also genau detailliert; das war das Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Ossevorth? – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. – Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, wenn Sie wünschen, Frau Wendel-Schrief, noch einmal das zusammenzufassen, was aus Ihrer Sicht als Ergebnis der letzten Dreiviertelstunde wichtig und darstellenswert sein könnte. – Bitte.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Danke. – Zusammenfassend stellt es sich für uns so dar, dass wir zwar für die Erstlinientherapie nur eine Singlearmstudie haben, ich aber meine, es sollte auch in der Nutzenbewertung hier gefunden werden, wie man Singlearmstudien bewerten kann, vor allen Dingen dann, wenn man historische Daten im Vergleich hat. Bei dieser Patientenklientel läuft eine randomisierte kontrollierte Studie, die sogar noch ein bisschen breiter gefasst ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wann kommt sie, oder wann ist da etwas zu erwarten?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Sie ist noch am Laufen und ist endpunktgesteuert, sodass ein wenig schwierig zu sagen ist, wann sie genau kommt. Aber sie läuft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn sie fertig gelaufen ist, dann kommen Sie und bringen Sie sie uns.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Genau: Wenn sie gelaufen ist, dann kommen wir natürlich wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Womit rechnen Sie denn? Welche Endpunkte – Sie brauchen mir hier keine Geschäftsgeheimnisse zu verraten. Es geht schlicht und ergreifend um die Frage, ob wir Ihnen eine Befristung geben, so oder so. Im günstigsten Fall, wenn Sie jetzt hoffen, dass Sie da auf der Basis einer einarmigen Studie auch einen erheblichen Zusatznutzen bekommen, dann sagen Sie: Sie läuft 30 Jahre.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Nein, nein, sie läuft nicht 30 Jahre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da aber diese Hoffnung, ohne dem Ergebnis hier vorgreifen zu wollen, wahrscheinlich unbegründet ist, weil Weihnachten vorbei ist und der Osterhase auch noch nicht kommt, wäre es vielleicht gut, weil man dann eine Befristung entsprechend reklamieren könnte.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ja. Wir rechnen mit der Beendigung der Studie im nächsten Jahr, 2019.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich wollte Sie nicht unterbrechen, sondern wollte Sie nur konstruktiv ermahnen.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Also, wir rechnen mit 2019.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Nichtsdestotrotz haben wir jetzt für diese kleinere Patientengruppe von der EMA eine Zulassung bekommen. Ich verstehe, dass man eine RCT haben möchte – wie gesagt, es läuft auch eine –; aber wir sollten auch die Evidenz, die wir aus einer Singlearmstudie haben, irgendwie in dieser Nutzenbewertung berücksichtigen.

In Bezug auf die Herangehensweise, die Operationalisierung in der zVT mit Carboplatin und Gemcitabin vorzunehmen, ist meines Erachtens durch die Fachleute bestätigt worden, dass dies die richtige Operationalisierung war.

Für die Second-Line möchte ich noch darauf abheben, dass es in dem Fall eine randomisierte Studie war. Wir halten die Gesamtgruppe für repräsentativ, inklusive der Verwendung der Taxane, auch wegen des erwähnten TPC-Survey, weil häufig auch Patienten für Vinflunin nicht geeignet waren und, wie wir auch von den Fachleuten gehört haben, durchaus auch in Deutschland bei dieser Patientengruppe Taxane verwendet werden.

Auf Folgendes möchte ich auch noch einmal kurz abheben: Wir haben in allen vier Kategorien positive Ergebnisse der Nutzenbewertung. Dies sollte durchaus auch gegenüber Produkten gewürdigt werden, die zum Beispiel nur in einer Kategorie einen Zusatznutzen haben. Die Mortalitätsverbesserung genehmigt unserer Ansicht nach durchaus einen erheblichen Zusatznutzen.

Jetzt sind wir natürlich gespannt, wie sich das Gremium entscheiden wird. – Ich danke Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Beantwortung der Fragen. Ich glaube, es war noch einmal wichtig, zwei, drei Sachen sogar noch ein bisschen nachzuschärfen. Ich bedanke mich ganz herzlich, dass Sie da waren, und hoffe, dass Sie jetzt besser zurückkommen, als Sie hierhin gekommen sind. Manchmal ist der Wurm drin, und wenn es montags schon anfängt, dann kann man schon sagen: Die Woche wird gut! – Die Anhörung ist damit an dieser Stelle beendet.

Schluss der Anhörung: 15.42 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2017-09-15-D-311 Pembrolizumab

Stand: März 2017

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

Pembrolizumab

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

„nicht angezeigt“

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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

Siehe „systematische Literaturrecherche“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.
Atezolizumab N.N. Tecentriq®	Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (siehe Abschnitt 5.1).
Vinflunin L01CA05 Javlor®	Zur Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vinflunin in Patienten mit einem Performance Status ≥ 2 wurden nicht untersucht. (FI Javlor®, Stand: Juni 2014)
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: – fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. (FI Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat, Stand: März 2015)
Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: – Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms (FI Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung, Stand: September 2013)
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt. (FI Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat, Stand: Mai 2015)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Methotrexat L01BA 01 generisch	Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: Harnblasenkarzinomen – in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln (FI Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung, Stand: April 2015)
--------------------------------------	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

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

Systematische Recherche

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

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

Indikation

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

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

Abkürzungen

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

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

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

Cochrane Reviews

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

3. Ergebnisdarstellung

Study/ Com- para- tors	Overall survival			Disease progression			Tumour response		Grade 3-4 toxicities (%)			
	Rate %	Median months	HR (95% CI)	Rate %	Median months	HR (95% CI)	OR	CR	Neutro	Thrombo	Anaemia	Other (%)
Von der Masse 2005 (n=203) versus MVAC (n=202)	5 year 13.0	14.0	1.09 (0.88-1.34, P = 0.44)	5 year 9.8	7.7 (6.8 to 8.8) 8.3 (7.3 to 9.7)	1.09 (0.89 to 1.34, P = 0.41)	49	12	71	57	27	sep Muc td 1* 1* 12 22 3 3
Doglotti 2007 (n=55) versus GCarbo	64	12.8	-	-	8.3 (7.5 to 9.1) 7.3 (5.1 to 10.3) NS	-	66	20	35	31	20	-
	37 (NS)	9.8 (NS)	-	-			56	3	45	38	25	-
Lorusso 2005 (n=203) versus GCis-Pac	-	12.3	-	33	6.5	-	44	7	Leuco 35*	21*	24	Muc neuro 5 5
	-	15.3 (NS)	-	29	8.0 (NS)	-	43 (NS)	12	49	36	20	0 0
DeSantis 2009 (n=203) versus MCarboV	-	-	-	-	-	-	38	3	6	3	-	Muc Fever 1 6
	-	-	-	-	-	-	20	3	14	0	-	6 14
Fechner 2006 (n=203) versus GPac 2-weekly	-	9.0	-	-	6.0	-	39	8	Leuco 16	16	16	Alopecia
	-	13 (NS)	-	-	11.0 (NS)	-	50 (NS)	50*	38	0	23	32 76*
Albers 2008 (n=203) versus GPac 3-weekly	-	6.8	-	-	3.3	-	50	-	-	-	-	-
	-	7.5 (P = 0.8)	-	-	4.5 (P = 0.5)	-	35 (NS)	-	-	-	-	-

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

Critical appraisal

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

5. Hinweise durch FB Med

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

Systematische Reviews

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

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

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

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

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

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

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

5. Fazit der Autoren:

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

5. Anmerkungen der FBMed:

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

Leitlinien

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

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

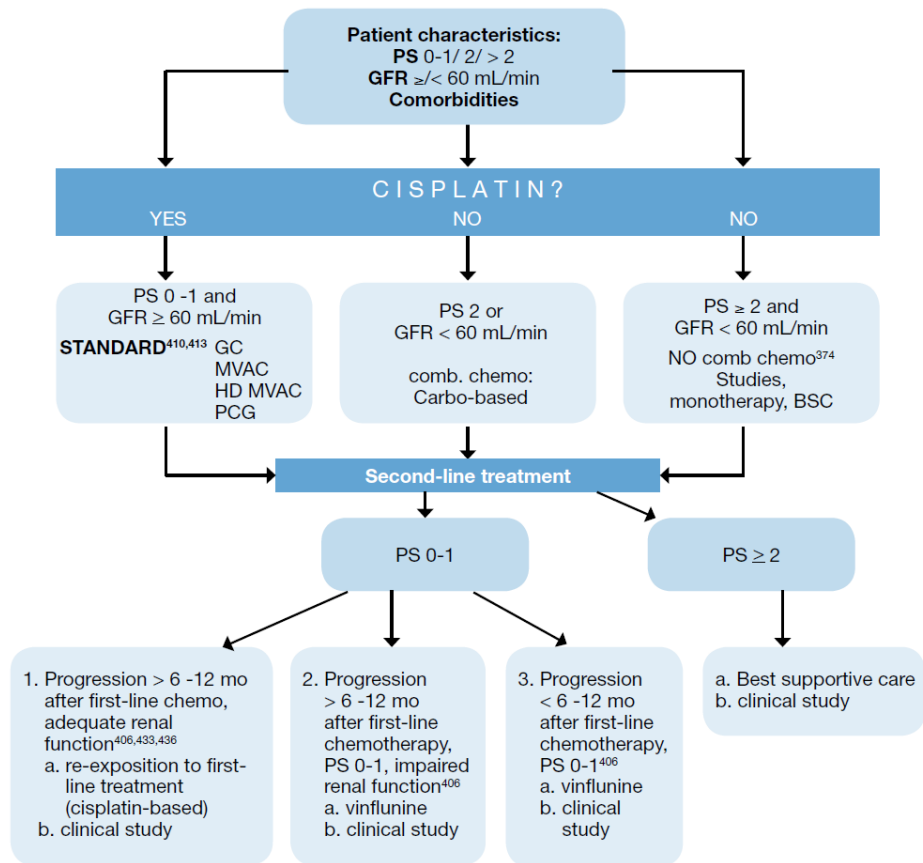
Conclusions	LE
In a first-line setting, PS and the presence or absence of visceral metastases are independent prognostic factors for survival.	1b
In a second-line setting, negative prognostic factors are: liver metastasis, PS \geq 1 and low haemoglobin (< 10 g/dL).	1b
Cisplatin-containing combination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

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

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

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

Figure 7.2: Algorithm for the management of metastatic urothelial cancer



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

NCCN, 2016
[5].
Bladder
Cancer
Version 2.2016

Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks

Fragestellung/Zielsetzung:

k.A.

Methodik

Leitlinien-Update von 2015

LoE: k.A.

GoR: k.A.

GoR

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

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

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

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

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

Suchzeitraum: bis 2016

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

First-line chemotherapy for metastatic disease

- Regimens

- Gemcitabine and cisplatin (category 1)

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

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

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

- DDMVAC with growth factor support (category 1)

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

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

- Alternative regimens

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

Keine Literaturangaben für single-agent chemotherapy als Erstlinientherapie!

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

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

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

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

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

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

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

factors have the greatest benefit from chemotherapy.

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

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

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

Keine Literaturangaben für single-agent chemotherapy als Erstlinientherapie!

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

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

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

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

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

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

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

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

*Carboplatin should not be substituted for cisplatin with radiation.

Perioperative chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant)

Standard regimens

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

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

Second-line systemic therapy for locally advanced or metastatic disease

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Deutsche
Krebsgesellschaft,
Deutsche Krebshilfe,
AWMF**

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

Konsultationsfassung

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

Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

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

Fragestellung/Zielsetzung:

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

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

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

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

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 5: Konsensusstärke

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

Sonstige methodische Hinweise

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

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

EK = Expertenkonsens

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom

9.5.1. Prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Erstlinientherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9.6.2. Substanzen, Substanzkombinationen und Anzahl der Therapiezyklen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom

9.7.1. Prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Zweitlinientherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

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

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

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

ASCO Key Recommendations for MIBC and Metastatic Bladder Cancer

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

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

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

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

bladder cancer?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Managing symptoms of locally advanced or metastatic bladder cancer

Bladder symptoms

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

Loin pain or symptoms of renal failure

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

Intractable haematuria

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

Intractable pelvic pain

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

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

Second-line chemotherapy

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

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

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

Primary Therapy

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

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

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

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

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

Second-line

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

Management of Stage T2a/b

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 23.06.2016

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 23.06.2016

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

Literatur

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

Anlagen

Anlagen 1

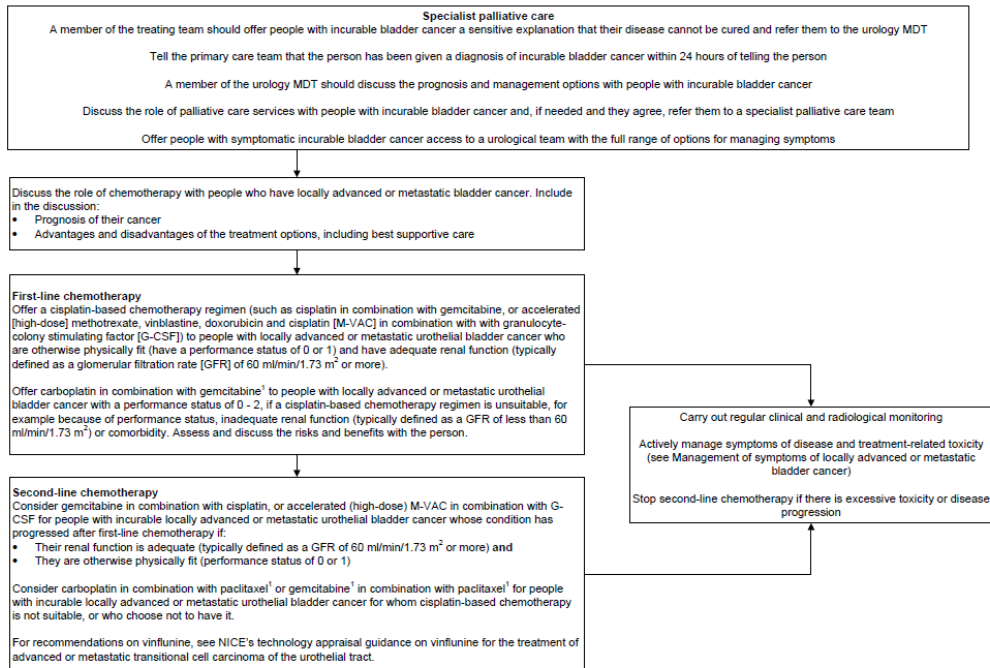
ASCO-Endorsement der EAU-Leitlinie (Milowsky et al., 2016)

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

Anlage 2

NICE-Leitlinie (2015)

Management of locally advanced or metastatic bladder cancer



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