

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Pembrolizumab

Vom 16. September 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang	28
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	28
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	43
5.2	Stellungnahme der DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie), DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie).....	50
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	70
5.4	Stellungnahme der Merck Serono GmbH.....	77
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	84
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	91
5.7	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH.....	95
D.	Anlagen.....	98
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	98
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	107

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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Pembrolizumab am 20. Dezember 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 20. Juni 2019 wurde eine Befristung bis zum 1. Juli 2020 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 5. März 2020 durch eine Befristung bis zum 1. April 2021 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pembrolizumab am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 23. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 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 (A21-34) 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

Urothelkarzinom

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

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren; Erstlinie

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei für Cisplatin nicht geeigneten Patienten neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Doxorubicin, Methotrexat und Atezolizumab zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in der vorliegenden Therapiesituation nicht angezeigt.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Atezolizumab,
Beschlüsse vom 16. März 2018 (Erstbewertung neues AWG)
und 20. Juni 2019 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse/Zulassungseinschränkung)
- Pembrolizumab,
Beschlüsse vom 16. März 2018 (Erstbewertung neues AWG)
und 20. Juni 2019 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse/Zulassungseinschränkung)

Beschlüsse zur Anlage VI (Off-Label-Use) der Arzneimittel-Richtlinie:

- Kombinationstherapie mit Carboplatin und Gemcitabin, Beschluss vom 20. Mai 2021

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, metastasierten Urothelkarzinoms wird von den Leitlinien einhellig Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin empfohlen.

Eine relevante Anzahl von Patientinnen und Patienten ist allerdings nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet. Die von Leitlinien insbesondere für dieses Patientenkollektiv empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, kann jedoch im Rahmen eines Off-Label-Use verordnet werden (vgl. Anlage VI (Off-Label-Use) der Arzneimittel-Richtlinie).

Patientinnen und Patienten, die für Cisplatin ungeeignet sind, sind jedoch klinisch nicht als einheitliche Gruppe anzusehen. Für Patienten bspw. mit schlechtem Allgemeinzustand findet alternativ zu Carboplatin mit Gemcitabin eine Monochemotherapie in Leitlinien Erwähnung. Der Behandlung mit einer Monochemotherapie wurde jedoch in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kein relevanter Stellenwert in der Versorgungsrealität eingeräumt.

Mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab steht eine weitere im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. In der Nutzenbewertung konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten (Beschluss vom 20.06.2019). Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses wurde befristet. Atezolizumab wird daher derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA für Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind, Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses vom 20. Juni 2019 legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen und dreiarmligen Studie KEYNOTE 361 mit Datenschnitt vom 29. April 2020 vor. Die Darstellung der Ergebnisse aus dieser Studie entspricht den Auflagen der Befristung.

Bei der Studie KEYNOTE 361 handelt es sich um eine noch laufende Phase-III-Studie, die in 172 Studienzentren in 21 Ländern durchgeführt wird. Eingeschlossen wurden 1010 Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom ohne vorangegangene systemische Chemotherapie. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis 1:1:1 in einen der drei Studienarme, stratifiziert nach PD-L1-Status (CPS ≥ 10 % und CPS < 10 %). Die Studienteilnehmenden wurden mit einer Pembrolizumab-Monotherapie, einer Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie oder nur mit einer Chemotherapie behandelt. Das Chemotherapieregime bestand aus einer Kombination von Cisplatin und Gemcitabin oder einer Kombination von Carboplatin und Gemcitabin und wurde vor Randomisierung nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Die primären Endpunkte der Studie KEYNOTE 361 waren das Gesamtüberleben (OS) und das Progressionsfreie Überleben (PFS). Außerdem wurden Endpunkte zu Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben.

Gemäß Zulassung werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Pembrolizumab-Monotherapie und Chemotherapie (Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin) in der Subpopulation mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) betrachtet. Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, waren entsprechend folgender Kriterien definiert: Eastern-Cooperative-Oncology-Group-(ECOG)-Leistungsstatus ≥ 2 oder Karnofsky-Leistungsstatus ≤ 70 %, Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min, Hörverlust in der Audiometrie \geq Grad 2, Periphere Neuropathie \geq Grad 2 oder Herzinsuffizienz nach New-York-Heart-Association-(NYHA)-Klasse $> III$. Diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst 56 Personen im Pembrolizumab-Arm und 64 Personen im Chemotherapie-Arm. Die Wahl von Carboplatin als Komponente der Kombinationschemotherapie war bei ca. 70 % der Patientinnen und Patienten durch eine Niereninsuffizienz begründet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 361. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Symptomatik

Die Endpunkte der Symptomatik wurden über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte Atemnot, Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab.

Vor dem Hintergrund des nur geringfügigen Effektes für den Endpunkt Appetitverlust wird insgesamt für den Endpunkt Symptomatik kein Nachteil abgeleitet.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde über die EQ-5D VAS erhoben. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der Studie erhoben, für die in der Nutzenbewertung betrachtete Teilpopulation jedoch nicht im Dossier dargestellt.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage (für UE und schwere UE) bzw. bis zu 90 Tage (für schwerwiegende UE) erhoben.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie vor.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE ab CTCAE-Grad 3 lässt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab feststellen. Die Rate schwerer UE ist in beiden Behandlungsgruppen hoch (72,7 % Pembrolizumab vs. 88,7 % Chemotherapie). Im Pembrolizumab-Arm traten die schweren UE im Median 2,5 Monate später auf als im Chemotherapie-Arm.

Abbruch wegen UE, Immunvermittelte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE sowie immunvermittelte SUE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Spezifische UE

Für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC; schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber einer Kombinationstherapie mit Carboplatin und Gemcitabin.

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3) ist ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie zu sehen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten nur bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein positiver Effekt von Pembrolizumab gegenüber der Kombination von Carboplatin und Gemcitabin. In den Gesamtraten der schwerwiegenden UE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Detail zeigen sich in der Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- wie Nachteile.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie KEYNOTE 361 vor. In der noch laufenden Studie wird Pembrolizumab mit der Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin verglichen. Die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation der Studie umfasst Erwachsene, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 exprimieren (CPS ≥ 10). Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Endpunkte der Symptomatik wurde über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 abgebildet. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich nur für den Endpunkt Appetitverlust, bei dem sich ein Nachteil von Pembrolizumab zeigt. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben wurde, bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten nur bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein positiver Effekt von Pembrolizumab gegenüber der Kombination von Carboplatin und Gemcitabin. In den Gesamtraten der schwerwiegenden UE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Detail zeigen sich in der Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- wie Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liegt allein bei den Nebenwirkungen eine statistisch signifikante Verbesserung vor, die auf dem positiven Effekt in einem Endpunkt, den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), basiert. Im Gesamtüberleben, der Symptomatik, im Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich dagegen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Vor diesem Hintergrund wird der vorliegende positive Effekt bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen.

Im Ergebnis einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA somit fest, dass für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1 4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Indikation „Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren.“ nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses vom 20. Juni 2019. Für diese Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen und dreiarmligen Studie KEYNOTE 361 mit Datenschnitt vom 29. April 2020 vorgelegt. Die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation der Studie umfasst Erwachsene, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 exprimieren (CPS ≥ 10).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Chemotherapie bestehend aus Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin bestimmt.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Daten zur Morbidität liegt sowohl in der Symptomatik als auch für den Gesundheitszustand kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie, der auf dem positiven Effekt in einem Endpunkt, den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3), basiert.

Vor dem Hintergrund, dass sich im Gesamtüberleben, der Symptomatik, im Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dagegen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigen, wird der vorliegende positive Effekt bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen.

Im Ergebnis einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA somit fest, dass für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Dessen Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die tendenziell zu einer Unterschätzung führen.

Zum einen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur Auswertungen mit Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom im Stadium IV nach UICC-Klassifikation sowie der kodierten Diagnose Harnblasenkarzinom (nach ICD-10: C67). Hierbei bleiben diejenigen unberücksichtigt, bei denen eine Tumorerkrankung früheren Stadiums diagnostiziert und später ein Progress ins Stadium IV festgestellt wurde, oder deren Tumorentität zunächst noch unbekannt war.

Außerdem weisen einige Quellen einen hohen Anteil von Fällen auf, bei denen das Tumorstadium nicht berichtet wurde. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt zwar diese Unsicherheit bei der Angabe der Fallzahlen. Allerdings ergäbe sich eine Abweichung von der vom pharmazeutischen Unternehmer zugrunde gelegten Verteilung, wenn Fälle mit unbekanntem Stadium ausgeschlossen würden.

Weiterhin zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Schätzung des Anteils Cisplatin-ungeeigneter Personen nur eine Studie heran, die als einziges Kriterium die Nierenfunktion berücksichtigt. Für den Ausschluss von Cisplatin als Therapieoption sind jedoch weitere relevante Kriterien publiziert, auf die auch in der S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom verwiesen wird.^{2,3} Deren Einbeziehung würde zu einem höheren Anteil Cisplatin-ungeeigneter Patientinnen und Patienten führen als vom pharmazeutischen Unternehmer angegeben.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen davon auszugehen, dass die Patientenzahlen der für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, höher sind als vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt und daher eine potenzielle Unterschätzung vorliegt. Ungeachtet dessen stellen die so ermittelten Patientenzahlen die derzeit bestverfügbare Schätzung dar.

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

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/> (abgerufen am: 23.04.2021).

³ Galsky, M.D., et al., Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol, 2011. 29(17): p. 2432-8.

zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2021).

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. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Als Berechnungsgrundlage wurden die Dosierungshinweise und Behandlungsdauer aus dem Beschluss zur Anlage VI (Off-Label-Use) vom 20. Mai 2021 und die medianen Patientencharakteristika der Studienpopulation aus der Publikation de Santis et al. (2012) herangezogen.⁴ So wurde für die Berechnung der Carboplatin-Dosis die mediane glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der untersuchten Patientengruppe von 50 ml/min verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,9 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁵

Behandlungsdauer:

⁴ De Santis, et al. (2012). 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, 30(2), 191–199.

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	alle 42 Tage	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin				
Carboplatin	alle 21 Tage	4-6	1	4-6
Gemcitabin	Tag 1 und 8, Zykluswiederbeginn an Tag 22	8-12	1	8-12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Carboplatin	4,5 x [GFR+25] mg über 1 Stunde	337,5 mg	2 x 150 mg, 1 x 50 mg	4-6	8 bis 12 x 150 mg, 4 bis 6 x 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ²	1 900 mg	1 x 2 000 mg	8-12	8 bis 12 x 2 000 mg

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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	1 IFK	3 037,06 €	1,77 €	170,17 €	2 865,12 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Carboplatin 150 mg/15 ml	1 IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 50 mg/5 ml	1 IFK	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Gemcitabin 2000 mg/50 ml	1 IFK	193,96 €	1,77 €	8,68 €	183,51 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021

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 Fachinformation 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung 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 zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden 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. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. März 2021 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 29. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. August 2021 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 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. August 2021 1. September 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 27.09.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Juni 2019 (BAnz AT 08.08.2019 B3), zuletzt geändert am 5. März 2020 werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 16. September 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[...] Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 16. September 2021
In Kraft getreten am: 16. September 2021
BAnz AT 11.11.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):

Urothelkarzinom

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

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Positiver Effekt bei den schweren UE, aber insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie KEYNOTE 361

Studiendesign: randomisiert, multizentrisch, aktiv-kontrolliert, offen

Vergleich: Pembrolizumab-Monotherapie vs. Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin)

Relevante Teilpopulation: Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	HR [95 %-KI] p-Wert

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-34) sofern nicht anders indiziert.

		[95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		[95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	56	14,5 [8,0; 18,0] 40 (71,4)	63	12,1 [8,5; 19,2] 49 (77,8)	0,93 [0,61; 1,42]; 0,740

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^b					
Erschöpfung	50	1,4 [0,8; 2,1] 36 (72,0)	55	1,4 [0,9; 4,1] 33 (60,0)	1,10 [0,67; 1,80]; 0,697
Übelkeit und Erbrechen	50	8,1 [4,2; n. b.] 18 (36,0)	55	n. e. [2,4; n. b.] 20 (36,4)	0,74 [0,37; 1,50]; 0,406
Schmerzen	50	2,3 [0,9; 10,4] 28 (56,0)	55	4,1 [2,1; n. b.] 24 (43,6)	1,33 [0,75; 2,34]; 0,327
Atemnot	50	8,9 [2,1; n. b.] 20 (40,0)	55	3,7 [1,6; n. b.] 28 (50,9)	0,64 [0,35; 1,17]; 0,151
Schlaflosigkeit	50	9,0 [6,3; n. b.] 19 (38,0)	55	n. e. [4,7; n. b.] 13 (23,6)	0,99 [0,45; 2,17]; 0,976
Appetitverlust	50	3,9 [1,4; 7,9] 28 (56,0)	55	6,1 [6,1; n. b.] 17 (30,9)	1,92 [1,04; 3,55]; 0,038 AD = 2,2 Monate
Verstopfung	50	8,1 [2,4; n. b.] 19 (38,0)	55	n. e. [1,4; n. b.] 21 (38,2)	0,85 [0,45; 1,61]; 0,626
Diarrhö	50	n. e. [8,3; n. b.] 13 (26,0)	55	n. e. [4,7; n. b.] 17 (30,9)	0,63 [0,29; 1,36]; 0,239
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
≥ 7 Punkte	50	2,0 [1,4; 3,9] 33 (66,0)	55	2,1 [1,4; 4,6] 32 (58,2)	1,06 [0,64; 1,76]; 0,816
≥ 10 Punkte	50	3,4 [1,4; 6,2] 31 (62,0)	55	4,1 [2,1; n. b.] 27 (49,1)	1,01 [0,58; 1,76]; 0,960
Progressionsfreies Überleben					
für die relevante Teilpopulation sind keine Daten im Dossier dargestellt					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen^b					
globaler Gesundheitsstatus	50	5,3 [2,1; 8,1] 28 (56,0)	55	4,1 [1,4; n. b.] 29 (52,7)	0,74 [0,42; 1,30]; 0,294
körperliche Funktion	50	3,5 [0,8; 5,3] 32 (64,0)	55	3,1 [1,4; n. b.] 29 (52,7)	1,09 [0,64; 1,85]; 0,748
Rollenfunktion	50	2,0 [0,8; 6,8] 30 (60,0)	55	1,9 [1,4; n. b.] 30 (54,5)	1,10 [0,65; 1,86]; 0,728
emotionale Funktion	50	n. e. [2,4; n. b.] 14 (28,0)	55	n. e. [4,4; n. b.] 14 (25,5)	1,18 [0,55; 2,52]; 0,669
kognitive Funktion	50	5,1 [2,2; 18,4] 24 (48,0)	55	2,2 [1,4; n. b.] 28 (50,9)	0,70 [0,40; 1,25]; 0,232
soziale Funktion	50	3,5 [1,4; 6,8] 30 (60,0)	55	4,4 [1,7; n. b.] 24 (43,6)	1,23 [0,70; 2,17]; 0,478

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	55	0,6 [0,2; 0,7] 53 (96,4)	62	0,2 [0,1; 0,3] 62 (100,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	55	4,9 [3,1; n. b.] 30 (54,5)	62	n. e. [3,1; n. b.] 25 (40,3)	1,24 [0,72; 2,14]; 0,431
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	55	3,6 [1,9; 5,3] 40 (72,7)	62	1,1 [0,7; 1,9] 55 (88,7)	0,36 [0,23; 0,58]; < 0,001 AD = 2,5 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	55	n. e. 11 (20,0)	62	n. e. 7 (11,3)	1,32 [0,48; 3,63]; 0,597
Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
	55	n. e. 3 (5,5)	62	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,052
Immunvermittelte schwere unerwünschte Ereignisse					
	55	n. e. 4 (7,3)	62	n. e. 1 (1,6)	3,56 [0,37; 34,19]; 0,272

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	55	5,6 [2,3; 8,0] 30 (54,5)	62	0,9 [0,3; 1,6] 44 (71,0)	0,39 [0,23; 0,64]; < 0,001 AD = 4,7 Monate
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)	55	n. e. 9 (16,4)	62	2,1 [1,4; 2,6] 49 (79,0)	0,13 [0,06; 0,27]; < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE)	55	n. e. 11 (20,0)	62	n. e. 4 (6,5)	3,40 [1,08; 10,67]; 0,036
Gefäßkrankungen (SOC, schwere UE)	55	n. e. 5 (9,1)	62	n. e. 0 (0)	k. A.; 0,029
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite 0-100 Punkte Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus					

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

ca. 225 – 380 Patientinnen und 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: 2. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	99 597,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin	
Carboplatin	746,96 € - 1 120,44 €
Gemcitabin	1 468,08 € - 2 202,12 €
Gesamtkosten	2 215,04 € - 3 322,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,02 € - 1 234,05 €
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	8 – 12	648,00 € - 972,00 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pembrolizumab
(Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie)**

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 27.09.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Juni 2019 (BAnz AT 08.08.2019 B3), zuletzt geändert am 5. März 2020 werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 16. September 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[...] Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) \geq 10 exprimieren“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):

Urothelkarzinom

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

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) \geq 10 exprimieren, angezeigt.



Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidity	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Positiver Effekt bei den schweren UE, aber insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie KEYNOTE 361

Studiendesign: randomisiert, multizentrisch, aktiv-kontrolliert, offen

Vergleich: Pembrolizumab-Monotherapie vs. Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin)

Relevante Teilpopulation: Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben	56	14,5 [8,0; 18,0] 40 (71,4)	63	12,1 [8,5; 19,2] 49 (77,8)	0,93 [0,61; 1,42]; 0,740

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-34) sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^b					
Erschöpfung	50	1,4 [0,8; 2,1] 36 (72,0)	55	1,4 [0,9; 4,1] 33 (60,0)	1,10 [0,67; 1,80]; 0,697
Übelkeit und Erbrechen	50	8,1 [4,2; n. b.] 18 (36,0)	55	n. e. [2,4; n. b.] 20 (36,4)	0,74 [0,37; 1,50]; 0,406
Schmerzen	50	2,3 [0,9; 10,4] 28 (56,0)	55	4,1 [2,1; n. b.] 24 (43,6)	1,33 [0,75; 2,34]; 0,327
Atemnot	50	8,9 [2,1; n. b.] 20 (40,0)	55	3,7 [1,6; n. b.] 28 (50,9)	0,64 [0,35; 1,17]; 0,151
Schlaflosigkeit	50	9,0 [6,3; n. b.] 19 (38,0)	55	n. e. [4,7; n. b.] 13 (23,6)	0,99 [0,45; 2,17]; 0,976
Appetitverlust	50	3,9 [1,4; 7,9] 28 (56,0)	55	6,1 [6,1; n. b.] 17 (30,9)	1,92 [1,04; 3,55]; 0,038 AD = 2,2 Monate
Verstopfung	50	8,1 [2,4; n. b.] 19 (38,0)	55	n. e. [1,4; n. b.] 21 (38,2)	0,85 [0,45; 1,61]; 0,626
Diarrhö	50	n. e. [8,3; n. b.] 13 (26,0)	55	n. e. [4,7; n. b.] 17 (30,9)	0,63 [0,29; 1,36]; 0,239
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
≥ 7 Punkte	50	2,0 [1,4; 3,9] 33 (66,0)	55	2,1 [1,4; 4,6] 32 (58,2)	1,06 [0,64; 1,76]; 0,816
≥ 10 Punkte	50	3,4 [1,4; 6,2] 31 (62,0)	55	4,1 [2,1; n. b.] 27 (49,1)	1,01 [0,58; 1,76]; 0,960

Progressionsfreies Überleben

für die relevante Teilpopulation sind keine Daten im Dossier dargestellt

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen^b					
globaler Gesundheitsstatus	50	5,3 [2,1; 8,1] 28 (56,0)	55	4,1 [1,4; n. b.] 29 (52,7)	0,74 [0,42; 1,30]; 0,294
körperliche Funktion	50	3,5 [0,8; 5,3] 32 (64,0)	55	3,1 [1,4; n. b.] 29 (52,7)	1,09 [0,64; 1,85]; 0,748
Rollenfunktion	50	2,0 [0,8; 6,8] 30 (60,0)	55	1,9 [1,4; n. b.] 30 (54,5)	1,10 [0,65; 1,86]; 0,728
emotionale Funktion	50	n. e. [2,4; n. b.] 14 (28,0)	55	n. e. [4,4; n. b.] 14 (25,5)	1,18 [0,55; 2,52]; 0,669
kognitive Funktion	50	5,1 [2,2; 18,4] 24 (48,0)	55	2,2 [1,4; n. b.] 28 (50,9)	0,70 [0,40; 1,25]; 0,232
soziale Funktion	50	3,5 [1,4; 6,8] 30 (60,0)	55	4,4 [1,7; n. b.] 24 (43,6)	1,23 [0,70; 2,17]; 0,478



Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	55	0,6 [0,2; 0,7] 53 (96,4)	62	0,2 [0,1; 0,3] 62 (100,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	55	4,9 [3,1; n. b.] 30 (54,5)	62	n. e. [3,1; n. b.] 25 (40,3)	1,24 [0,72; 2,14]; 0,431
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	55	3,6 [1,9; 5,3] 40 (72,7)	62	1,1 [0,7; 1,9] 55 (88,7)	0,36 [0,23; 0,58]; < 0,001 AD = 2,5 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	55	n. e. 11 (20,0)	62	n. e. 7 (11,3)	1,32 [0,48; 3,63]; 0,597
Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
	55	n. e. 3 (5,5)	62	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,052
Immunvermittelte schwere unerwünschte Ereignisse					
	55	n. e. 4 (7,3)	62	n. e. 1 (1,6)	3,56 [0,37; 34,19]; 0,272
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	55	5,6 [2,3; 8,0] 30 (54,5)	62	0,9 [0,3; 1,6] 44 (71,0)	0,39 [0,23; 0,64]; < 0,001 AD = 4,7 Monate
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)	55	n. e. 9 (16,4)	62	2,1 [1,4; 2,6] 49 (79,0)	0,13 [0,06; 0,27]; < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE)	55	n. e. 11 (20,0)	62	n. e. 4 (6,5)	3,40 [1,08; 10,67]; 0,036
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UE)	55	n. e. 5 (9,1)	62	n. e. 0 (0)	k. A.; 0,029

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite 0 – 100 Punkte

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

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

ca. 225 bis 380 Patientinnen und 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: 2. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf



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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	99 597,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin	
Carboplatin	746,96 € – 1 120,44 €
Gemcitabin	1 468,08 € – 2 202,12 €
Gesamtkosten	2 215,04 € – 3 322,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,02 € – 1 234,05 €
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	8 – 12	648,00 € – 972,00 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. März 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2021 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 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 Patientengruppen"

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, CPS \geq 10)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Urothelkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-661)

Modul 1

(pdf 718,23 kB)

Modul 2

(pdf 624,04 kB)

Modul 3

(pdf 1,38 MB)

Modul 4

(pdf 6,68 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2.75 MB)

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 und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) \geq 10 exprimieren, angezeigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Erstlinie

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Stand der Information: September 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1.84 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2021
 - Mündliche Anhörung: 09.08.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

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 **22.07.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2021-04-01-D-661*). 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 09.08.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. August 2021 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.07.2021
DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie), DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)	22.07.2021
Roche Pharma AG	19.07.2021
Merck Serono GmbH	19.07.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.07.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2021
Astellas Pharma GmbH	22.07.2021

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						
Sahakyan, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bonkhofer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wiefarn, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Rettelbach, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie), DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)						
Grimm, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Buhck, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Thiebach, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Merck Serono GmbH						
Knaup, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Baser, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Autengruber, Fr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja

Popfinger, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astellas Pharma GmbH						
Utzingler, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sippel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	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	22.07.2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 26. März 2021 hat die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden MSD genannt) für den Wirkstoff Pembrolizumab (<i>KEYTRUDA</i>[®]) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgende Indikation:</p> <p><i>„Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren“</i></p> <p>Es handelt sich hierbei um eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO). Die erneute Nutzenbewertung ist aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) KEYNOTE-361 (NCT02853305) und einer damit verbundenen Änderung des zugelassenen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab mit Beschluss der EU-Kommission vom 6. Juli 2018 veranlasst worden.</p> <p>Frühere Nutzenbewertungen (2019-01-01-D-424 und 2017-09-15-D-311) zu diesem Anwendungsgebiet beruhten auf der einarmigen Studie KEYNOTE-052 und historischen Vergleichen gegenüber der</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liegt allein bei den Nebenwirkungen eine statistisch signifikante Verbesserung vor, die auf dem positiven Effekt in einem Endpunkt, den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), basiert. Im Gesamtüberleben, der Symptomatik, im Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich dagegen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Vor diesem Hintergrund wird der vorliegende positive Effekt bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens festzustellen.</p> <p>Im Ergebnis einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA somit fest, dass für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Basierend auf der Datenlage wurde trotz Anerkennung der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet kein Zusatznutzen beschlossen. Die Neubewertung des Anwendungsgebietes erlaubt nun eine Bewertung auf Basis einer hochwertigen RCT, die einen direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT ermöglicht.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die finalen Ergebnisse der KEYNOTE-361 Studie einbezogen.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für die oben genannten Indikation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“. Der Zusatznutzen ergibt sich aus den positiven Effekten in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen, sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.</p> <p>Insgesamt teilt MSD die Auffassung des IQWiG, dass die Vorteile von Pembrolizumab gegenüber der zVT in der Gesamtschau positiv zu bewerten sind und begrüßt die Bewertung, dass demzufolge ein beträchtlicher Zusatznutzen gerechtfertigt ist. Auch die Begründung des IQWiG, dass die negativen Effekte den Hinweis auf einen positiven Effekt bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen nicht völlig infrage stellen, trifft auf Zustimmung von MSD. In der Abwägung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist die Vorgehensweise des IQWiG aus Sicht von MSD in der vorliegenden Nutzenbewertung zu befürworten.</p>	

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. 22, Zeile 18-23	<p>EQ-5D VAS</p> <p>Anmerkung: <i>“Gesundheitszustand: Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mit der VAS des EQ-5D erhoben. Die Responderanalysen werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen, da die verwendeten Responsekriterien (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte [Skalenspannenweite 0 – 100]) weder prädefiniert mindestens 15 % noch post hoc genau 15 % der Skalenspannweite entsprechen. Die vom pU herangezogenen Responderanalysen sind in Anhang C ergänzend dargestellt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die von Pickard et al. (1) identifizierten MID stellen die heute bestverfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar. Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Darüber hinaus wurden diese etablierten Responderanalysen der EQ-5D VAS bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und berücksichtigt. Des Weiteren wurden in bestimmten Konstellationen auch nach der</p>	Die Anmerkung wurde 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)
Seite 20 ff.	<p>Veröffentlichung des aktuellen IQWiG Methodenpapiers (V6.0) Responderanalysen der EQ-5D VAS mit einer geringeren Spannweite als 15% für die Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens herangezogen(2).</p> <p>Somit stellt dieser etablierte Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar und sollte auch in diesem Anwendungsgebiet bei der Bewertung Berücksichtigung finden.</p> <p>Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wird der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von MSD ist der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab aus folgenden Gründen zu berücksichtigen:</p>	Die Anmerkung wird 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom spielt eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome hier mit schwerwiegenden Folgen einhergehen.</p> <p>Im Olaparib Verfahren vom September 2015 stellt der G-BA fest: „Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen“ (3). Dies sollte auch im vorliegenden Verfahren gelten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Olaparib. 2015.

5.2 Stellungnahme der DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie), DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)

Datum	22. Juli 2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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 in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und einen PD-L1-positiven Tumor mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 haben, war durch eine Zulassungseinschränkung der EU-Kommission vom 1. Juni 2018 induziert worden. Die Festlegung wurde zeitlich befristet. Jetzt liegen die finalen Daten der Studie KEYNOTE 361 vor. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu identischen 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" data-bbox="163 1086 1355 1326"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <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>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Hinweis	beträchtlich	Hinweis	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit														
Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Hinweis	beträchtlich	Hinweis														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für diese Neubewertung von Pembrolizumab liegen die Daten der randomisierten, dreiarmligen Phase-III-Studie KEYNOTE 361 vor. Diese vergleicht:<ul style="list-style-type: none">- Chemotherapie + Pembrolizumab- Pembrolizumab Monotherapie- Chemotherapie <p>Gegenstand dieser frühen Nutzenbewertung ist der Vergleich der Pembrolizumab Monotherapie versus Chemotherapie in der Subpopulation der Patien*innen, die für eine Cisplatin-Chemotherapie nicht geeignet gewesen wären und einen PD-L1 positiven (CPS\geq10) Tumor hatten. Diese Subpopulation umfasst 119 Patient*innen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab führte gegenüber Chemotherapie nicht zur Reduktion der Mortalität. In den ersten Monaten nach Therapiebeginn sind die Ergebnisse unter Pembrolizumab schlechter als unter Chemotherapie.• Daten zum koprimären Endpunkt des Progressionsfreien Überlebens und zum sekundären Endpunkt der Objektiven Ansprechrate fehlen im Dossier.• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad \geq3 liegt in dieser Subpopulation von Patient*innen unter Pembrolizumab etwas niedriger als unter	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Chemotherapie, aber höher als in der Gesamtpopulation der Patient*innen im Pembrolizumab-Arm von KEYNOTE 361. Die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse ist unter Pembrolizumab signifikant verlängert.</p> <ul style="list-style-type: none">• Der IQWiG-Bericht ist unvollständig. Die fehlenden Daten des Dossiers werden nicht thematisiert, auch nicht die Art der Auswertung schwerer Nebenwirkungen. Eine klinische Bewertung der Daten zur Mortalität fehlt. <p>Pembrolizumab ist eine Option bei Patient*innen mit PD-L1 positiven Tumoren, die nicht für eine Therapie mit Cisplatin geeignet sind. Der Vorteil gegenüber einer Chemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabin ist in der Gesamtpopulation nicht belegt. Wesentlich für die individuelle Therapieentscheidung wird neben der zu erwartenden Toxizität auch der Verlauf des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms sein.</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</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).	
<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].</p> <ul style="list-style-type: none">- Standard in der Erstlinie ist eine Cisplatin-haltige Chemotherapie. Wenn eine Therapie mit Cisplatin nicht möglich ist, kann dieses durch Carboplatin ersetzt werden, was jedoch eine deutliche Effektivitätseinbuße bedeutet [4, 5, 6]. 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.- Eine neue Option ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Pembrolizumab wurde im September 2017 von der EMA zugelassen. Grundlagen für die Zulassung in der Erstlinientherapie waren die Daten der nicht-randomisierten Studie KEYNOTE 052 [7].- Im Frühjahr 2018 waren den Zulassungsbehörden Informationen aus der randomisierten Studie KEYNOTE 361 vorgelegt worden, nach denen Patienten im Pembrolizumab-Arm eine kürzere Überlebenszeit als Patienten im Carboplatin/Gemcitabin-Arm haben, wenn der Anteil PD-L1-positiver Zellen nach dem CPS <10 beträgt. Der CPS	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>umfasst die Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen und den umgebenden Immunzellen, bezogen auf die Gesamtzahl vitaler Tumorzellen. Daraufhin wurde ein neues Verfahren der frühen Nutzenbewertung initiiert.</p> <p>- Zwischenzeitlich sind die Ergebnisse der dreiarmigen Studie KEYNOTE 361 publiziert worden [8]. Die Ergebnisse der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms finden sich in Tabelle 2.</p> <p>Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen / metastasierten Urothelkarzinoms</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie¹</th> <th>Patienten²</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N⁵</th> <th>RR⁶</th> <th>PFÜ⁷ HR⁸</th> <th>ÜL⁹ HR⁸</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Balar, 2017 IMvigor 210 [9] Dossier Roche</td> <td>Erstlinie, Cisplatin ungeeignet,</td> <td>-</td> <td>Atezolizuma b</td> <td>119</td> <td>23,5⁵</td> <td>3,8</td> <td>16,3</td> </tr> <tr> <td>Dossier Roche</td> <td>Erstlinie, Cisplatin- ungeeignet;</td> <td>-</td> <td>Atezolizuma b</td> <td>32</td> <td>28,1</td> <td>4,1</td> <td>12,3</td> </tr> </tbody> </table>		Studie ¹	Patienten ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸	Balar, 2017 IMvigor 210 [9] Dossier Roche	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet,	-	Atezolizuma b	119	23,5 ⁵	3,8	16,3	Dossier Roche	Erstlinie, Cisplatin- ungeeignet;	-	Atezolizuma b	32	28,1	4,1	12,3	
Studie ¹	Patienten ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸																			
Balar, 2017 IMvigor 210 [9] Dossier Roche	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet,	-	Atezolizuma b	119	23,5 ⁵	3,8	16,3																			
Dossier Roche	Erstlinie, Cisplatin- ungeeignet;	-	Atezolizuma b	32	28,1	4,1	12,3																			

Stellungnehmer: DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie,

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	IC2/3								
O'Donnell, 2017 KEYNOTE 052 [10]	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet,	-	Pembrolizu mab	370	29	2,3	11,0		
Bajar, 2017 [7] Dossier MSD	Erstlinie, Cisplatin- ungeeignet, CPS \geq 10	-	Pembrolizu mab	110	47,3	4,9	18,5		
Galsky, 2020 [11]	Erstlinie	Chemothe rapie	Atezolizuma b	762	43 vs 23		13,1 vs 15,7 1,01 n. s.		
		Chemothe rapie	Chemothera pie + Atezolizuma b	851	43 vs 47	6,3 vs 8,2 0,82 p = 0,007	13,4 vs 16,0 0,83		

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 = 0,027
Powles, 2021 KEYNOTE 361 [8]	Erstlinie	Chemothe rapie	Pembrolizu mab	659	45 vs 30		14,3 vs 15,6 0,92 n. s.
	Erstlinie, CPS \geq 10			318	47 vs 30		15,2 vs 16,1 0,86 p = 0,0406
	Erstlinie, Cisplatin- ungeeignet, CPS \geq 10			119			12,1 vs 14,5 0,93 n. s.

Stellungnehmer: DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie,

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Powles, 2021 KEYNOTE 361 [8]	Erstlinie	Chemothe rapie	Chemotherp ie + Pembrolizu mab	703	45 vs 55	7,1 vs 8,3 0,78 p = 0,0033	14,3 vs 17,0 0,86 p = 0,0407		
	Erstlinie, CPS ≥10			319	47 vs 58		14,3 vs 17,0 1,01 n. s.		
<p>¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGU, DGHO

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>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>- Grundlage dieser frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, multizentrische, offene Phase III-Studie KEYNOTE 361. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Studie war dreiarzig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chemotherapie + Pembrolizumab - Pembrolizumab - Chemotherapie <p>- Die Chemotherapie bestand aus Gemcitabin plus Cis- oder Carboplatin. In der Studie erhielten 44% der Patient*innen Cis-, 56% erhielten Carboplatin. Aus der</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGU, DGHO

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>Gesamtstudie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer eine Subpopulation von Patient*innen, die Cisplatin-ungeeignet sind. Kriterien für die Selektion sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus ≥ 2 oder - Karnofsky Leistungsstatus $\leq 70\%$ - Kreatinin Clearance ≤ 60 ml/min - Hörverlust in der Audiometrie \geq Grad 2 - Periphere Neuropathie \geq Grad 2 - New York Heart Association (NYHA) Klasse $>$ III Herzinsuffizienz. - Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8]. 	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom. Im Gesamtkollektiv der Zulassungsstudie wurde die Überlebenszeit durch Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie nicht signifikant verlängert. Auch in der Subpopulation von</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: DGU, DGHO

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>Patient*innen, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet waren, wurde die Überlebenszeit nicht verlängert.</p> <p>23 der 63 Patient*innen (36,7%) im Chemotherapie-Arm wechselten bei Progress zu einer PD1/PD-L1-Therapie. Hier gibt es im Dossier eine Diskrepanz, in Modul 1 wird dieser Anteil mit 44,4% angegeben. Das Crossover/Switching kann dazu führen, dass der Einfluss von Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt wird.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war koprimärer Endpunkt von KEYNOTE 361. Daten zu diesem Endpunkt fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte KEYNOTE 052. Auch die Daten zu diesem Endpunkt fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p>	<p>Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der Studie erhoben, für die in der Nutzenbewertung betrachtete Teilpopulation jedoch nicht im Dossier dargestellt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik und zur Lebensqualität wurden in Keynote 361 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens sowie der VAS des EQ-5D erhoben. Hierbei zeigen sich nur wenige Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p>Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde über die EQ-5D VAS erhoben. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</p>

Stellungnehmer: DGU, DGHO

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)
		erhoben. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>In der Gesamtstudie traten schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥ 3 bei 17% der Patient*innen im Pembrolizumab- und bei 72% im Chemotherapie-Arm auf. 16% der Patient*innen im Pembrolizumab- und 18% im Chemotherapie-Arm brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die häufigsten spezifischen Nebenwirkungen im Pembrolizimab-Arm waren Diarrhoe, Fatigue und Hyponatriämie.</p> <p>In der Gruppe der Patient*innen, die nicht für Cisplatin geeignet waren, lag die Rate von schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥ 3 unter Pembrolizumab bei 72,7% vs 88,7% im Chemotherapie-Arm.</p>	Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten nur bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein positiver Effekt von Pembrolizumab gegenüber der Kombination von Carboplatin und Gemcitabin. In den Gesamtraten der schwerwiegenden UE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Detail zeigen sich in der Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- wie Nachteile.

Stellungnehmer: DGU, DGHO

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 unvollständig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die fehlenden Daten zur Morbidität werden nicht angesprochen, - das Problem der möglichen Verschlechterung der Überlebenszeit durch den Einsatz einer Pembrolizumab Monotherapie in den ersten 6-12 Monaten wird nicht thematisiert, - bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse werden in der Zusammenfassung (Tabelle 10) nur die Zeiten bis zum Auftreten der Nebenwirkungen ausgewertet, nicht die Raten; hier wird das Vorgehen des pU übernommen. Die sehr hohe Rate unerwünschter Ereignisse in dieser selektionierten Subgruppen wird nicht thematisiert. <p>Der Vorschlag eines beträchtlichen Zusatznutzens ist nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Dieses Verfahren wird nach Ablauf der Befristung durchgeführt. In der vorhergehenden Bewertung fehlten Daten randomisierter Studien. Diese liegen jetzt mit der Auswertung und Publikation der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE 361 vor. Folgende Punkte sind zu diskutieren:</p>	<p>Für die erneute Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses vom 20. Juni 2019 legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen und dreiarmligen Studie KEYNOTE 361 mit</p>

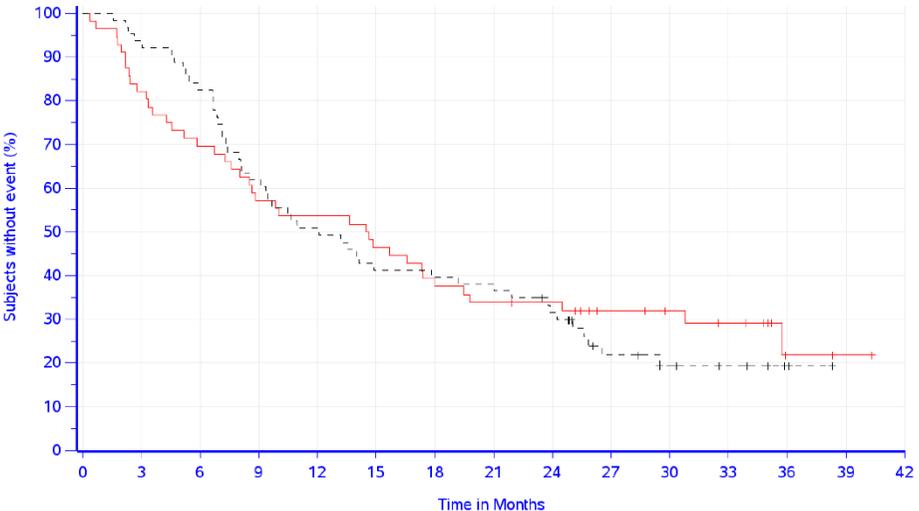
Stellungnehmer: DGU, DGHO

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>Selektion der Patient*innen</u></p> <p>Der pU selektioniert aus KEYNOTE 361, die die Bedingungen „nicht geeignet für Cisplatin“ erfüllen könnten sowie einen positiven PD-L1-Status (CPS >10) aufwiesen. Daraus resultiert eine Gruppe von 119 Patient*innen. Diese Gruppe war nicht präspezifiziert. Die Studie war nicht gepowert, um einen signifikanten Unterschied nachzuweisen.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Ein durchgehendes Problem der Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist die mögliche Verschlechterung der Prognose in den ersten Monaten, während die Langzeitdaten durchgehend zugunsten der Immuntherapie ausfallen. Das zeigt sich recht dramatisch, unabhängig vom PD-L1-Status, in KEYNOTE 361, sowohl in der Gesamtstudie (Abbildung 1) als auch in der Analyse der Subpopulation für dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung (Abbildung 2).</p>	<p>Datenschnitt vom 29. April 2020 vor. Die Darstellung der Ergebnisse aus dieser Studie entspricht den Auflagen der Befristung.</p> <p>Eingeschlossen wurden 1010 Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom ohne vorangegangene systemische Chemotherapie. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis 1:1:1 in einen der drei Studienarme, stratifiziert nach PD-L1-Status (CPS \geq 10 % und CPS < 10 %).</p> <p>Das Gesamtüberleben war primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 361. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigt sich in den Gesamtraten nur bei den schweren UE (CTCAE-Grad \geq 3) ein positiver Effekt von Pembrolizumab gegenüber der Kombination von Carboplatin und Gemcitabin. In den Gesamtraten der schwerwiegenden UE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Detail zeigen sich in der</p>

Stellungnehmer: DGU, DGHO

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																
	<p>Abbildung 1: Gesamtüberlebenszeit Pembrolizumab vs Chemotherapie (KEYNOTE 361) – alle Patient*innen [9]</p> <p>Number at risk (number censored)</p> <table border="1"> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>160 (0)</td> <td>139 (0)</td> <td>120 (0)</td> <td>102 (0)</td> <td>93 (1)</td> <td>83 (1)</td> <td>72 (1)</td> <td>64 (1)</td> <td>59 (5)</td> <td>46 (17)</td> <td>34 (27)</td> <td>20 (37)</td> <td>12 (43)</td> <td>3 (52)</td> <td>1 (</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>158 (0)</td> <td>152 (0)</td> <td>133 (0)</td> <td>112 (0)</td> <td>91 (0)</td> <td>79 (0)</td> <td>76 (0)</td> <td>71 (0)</td> <td>60 (4)</td> <td>40 (15)</td> <td>25 (26)</td> <td>17 (34)</td> <td>9 (42)</td> <td>3 (48)</td> <td>0 (</td> </tr> </table>	Pembrolizumab	160 (0)	139 (0)	120 (0)	102 (0)	93 (1)	83 (1)	72 (1)	64 (1)	59 (5)	46 (17)	34 (27)	20 (37)	12 (43)	3 (52)	1 (Chemotherapy	158 (0)	152 (0)	133 (0)	112 (0)	91 (0)	79 (0)	76 (0)	71 (0)	60 (4)	40 (15)	25 (26)	17 (34)	9 (42)	3 (48)	0 (<p>Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- wie Nachteile.</p>
Pembrolizumab	160 (0)	139 (0)	120 (0)	102 (0)	93 (1)	83 (1)	72 (1)	64 (1)	59 (5)	46 (17)	34 (27)	20 (37)	12 (43)	3 (52)	1 (
Chemotherapy	158 (0)	152 (0)	133 (0)	112 (0)	91 (0)	79 (0)	76 (0)	71 (0)	60 (4)	40 (15)	25 (26)	17 (34)	9 (42)	3 (48)	0 (

Stellungnehmer: DGU, DGHO

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>Abbildung 2: Gesamtüberlebenszeit Pembrolizumab vs Chemotherapie (KEYNOTE 361) – PD-L1 positive, nicht für Cisplatin geeignete Patient*innen [9]</p>  <p>Number at Risk</p> <table border="1" data-bbox="324 1149 1243 1252"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> <th>42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>— Pembrolizumab</td> <td>56</td> <td>46</td> <td>39</td> <td>32</td> <td>30</td> <td>26</td> <td>21</td> <td>19</td> <td>18</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>8</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>- - - Standard Therapy</td> <td>63</td> <td>59</td> <td>52</td> <td>39</td> <td>32</td> <td>26</td> <td>25</td> <td>24</td> <td>19</td> <td>10</td> <td>7</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Database Cutoff Date: 29APR2020 Overall Survival</p>		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	— Pembrolizumab	56	46	39	32	30	26	21	19	18	13	11	8	2	1	0	- - - Standard Therapy	63	59	52	39	32	26	25	24	19	10	7	5	2	0	0	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42																																			
— Pembrolizumab	56	46	39	32	30	26	21	19	18	13	11	8	2	1	0																																			
- - - Standard Therapy	63	59	52	39	32	26	25	24	19	10	7	5	2	0	0																																			

Stellungnehmer: DGU, DGHO

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>In der Auswertung aller Patient*innen zeigt sich der Nachteil von Pembrolizumab bis zu 12 Monaten, in der selektionierten Gruppe bis zu 9 Monaten.</p> <p>In der klinischen Situation bedeutet dies eine sehr sorgfältige Selektion der Patient*innen, die aufgrund des Krankheitsverlaufs und der Gesamtprognose die Chance haben, langfristig von der Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zu profitieren.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 liegt bei den Patient*innen, die nicht für Cisplatin geeignet sind, viel höher als in der Gesamtpopulation in KEYNOTE 361. Auch dieses Risiko muss bei der Differenzialtherapie berücksichtigt werden.</p> <p>Pembrolizumab ist eine Option bei Patient*innen, die nicht für eine Therapie mit Cisplatin geeignet sind. Die Wahl der für eine Pembrolizumab-Monotherapie geeigneten Patient*innen muss den Verlauf der Erkrankung und das Risiko für immunvermittelte Nebenwirkungen berücksichtigen.</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 März 2019. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>
3. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2020. <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. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH 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 18:1483-1492, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)
8. Powles T, Czoszi T, Özgüroglu M et al.: Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:931-945, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00152-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00152-2)
9. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2)
10. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4502)
11. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH 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 181483-1892, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)

- 12.** Galsky MD, Arranz Arija JA, Bamias A et al.: Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 395:1547-1557, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30230-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30230-0)

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22. Juli 2021
Stellungnahme zu	<p>Pembrolizumab (Keytruda®)</p> <p>Vorgangsnummer 2021-04-01-D-661</p> <p>MSD Sharp & Dohme GmbH</p> <p>als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren.</p>
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2021 wurde die Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms (UC) bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren) veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) (2) zur Behandlung des metastasierten UC in Deutschland und nimmt folgend Stellung zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab.</p> <p>Im Einzelnen wird dabei zu folgenden Punkten Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bewertung der immunvermittelten UE (Seite 3)• Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (Seite 4)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
8, 1-6	<p>Bewertung der immunvermittelten UE</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) bewertet unter dem Punkt „Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)“ einen eventuellen Zusatznutzen oder Schaden durch immunvermittelte UEs separat und zusätzlich zu den jeweiligen Gesamtkategorien der Verträglichkeit.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die entsprechenden Absätze können nach Auffassung von Roche entfallen.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Die separate Bewertung der Gesamtraten von AESI und z. B. auch Infusionsreaktionen (infusion-related symptoms, IRR) ist beim Vergleich von Studienarmen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus (z. B. Checkpointblockade gegenüber</p>	<p>Für die Endpunkte Abbruch wegen UE sowie immunvermittelte SUE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.</p>

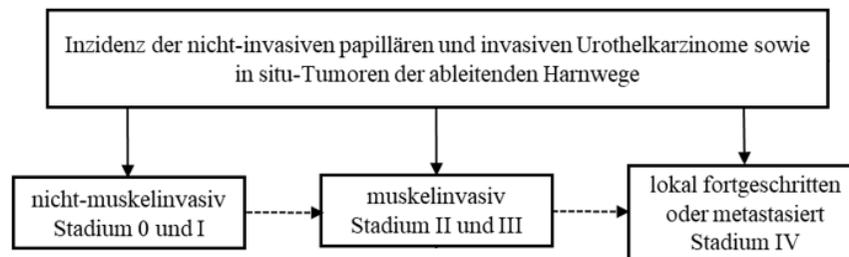
	<p>Chemotherapie) bzw. unterschiedlicher Verabreichung (z. B. i. v.- vs. orale Therapie) nicht zielführend.</p> <p>AESI werden vom Hersteller speziell für das zu prüfende Arzneimittel definiert, und insofern treten diese Ereignisse im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm zwangsläufig gehäuft auf. Falls die einzelnen AESI für den Patienten relevant waren (z. B. weil sie schwer oder schwerwiegend waren bzw. zum Abbruch der Behandlung führten), wurden sie in den entsprechenden Kategorien der Verträglichkeit bereits bewertet, eine separate Bewertung der AESI als eigene Kategorie führt damit zu einer „Doppelzählung“ und verfälscht die Saldierung von Nutzen und Risiken einer Behandlung.</p>	
<p>Seite 47ff</p>	<p>Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG geht bei der Berechnung der Patientenanzahl in der GKV-Zielpopulation durch den pU (pharmazeutischer Unternehmer) von einer Unterschätzung aus, da die Patienten aus den präinvasiven Stadien (ICD D09.0 und D41.4) bei der Herleitung der Zielpopulation nicht berücksichtigt wurden. Laut Auskunft des RKI liegt bei der Harnblase ein Sonderfall vor. Dort werden die präinvasiven Stadien Tis und Ta beim Übergang in das histologisch invasive Stadium nicht wie andere in-situ Tumoren durch die invasiven Tumoren „überschrieben“ (3) und im Krebsregister unter ICD10 C67 aufgeführt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der Patienten mit präinvasiven Tumoren und deren Progression in das invasive Stadium.</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Dessen Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die tendenziell zu einer Unterschätzung führen.</p> <p>Zum einen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur Auswertungen mit Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom im Stadium IV nach UICC-Klassifikation sowie der kodierten Diagnose Harnblasenkarzinom (nach ICD-10: C67). Hierbei bleiben diejenigen unberücksichtigt, bei denen eine Tumorerkrankung früheren Stadiums diagnostiziert und später ein Progress ins Stadium IV festgestellt wurde, oder deren Tumorentität zunächst noch unbekannt war.</p> <p>Außerdem weisen einige Quellen einen hohen Anteil von Fällen auf, bei denen das Tumorstadium nicht berichtet wurde. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt zwar diese</p>

Roche begründet dies wie folgt:

Die Berechnung der Zielpopulation macht eine Stadien-spezifische Modellierung anhand von Progressionsraten in nicht-muskelinvasive, muskelinvasive und lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumoren notwendig (siehe Abbildung). Die dafür notwendigen UICC Stadien bei Erstdiagnose sowie die Patienten aus den präinvasiven bzw. nicht-invasiven papillären Stadium können dem aktuellen Berichtsheft von RKI und GEKID „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ entnommen werden (4).

Die Stadien „nicht-muskelinvasiv“, „muskelinvasiv“ und „lokal fortgeschritten oder metastasiert“ beziehen sich auf die UICC Klassifikation der klinischen Stadien 0 bis IV (5). Die unterbrochenen Linien symbolisieren Patienten mit Progressionen aus früheren Stadien.

Abbildung: Berücksichtigung der Patienten mit Progress aus den früheren Stadien zur Schätzung der Zielpopulation.



Unsicherheit bei der Angabe der Fallzahlen. Allerdings ergäbe sich eine Abweichung von der vom pharmazeutischen Unternehmer zugrunde gelegten Verteilung, wenn Fälle mit unbekanntem Stadium ausgeschlossen würden.

Weiterhin zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Schätzung des Anteils Cisplatin-ungeeigneter Personen nur eine Studie heran, die als einziges Kriterium die Nierenfunktion berücksichtigt. Für den Ausschluss von Cisplatin als Therapieoption sind jedoch weitere relevante Kriterien publiziert, auf die auch in der S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom verwiesen wird. , Deren Einbeziehung würde zu einem höheren Anteil Cisplatin-ungeeigneter Patientinnen und Patienten führen als vom pharmazeutischen Unternehmer angegeben.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen davon auszugehen, dass die Patientenzahlen der für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, höher sind als vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt und daher eine potenzielle Unterschätzung vorliegt. Ungeachtet dessen stellen die so ermittelten Patientenzahlen die derzeit bestverfügbare Schätzung dar.

Patienten im muskelinvasiven Stadium

Die Abschätzung des Progressionsrisikos nicht-muskelinvasiver Tumoren der Harnblase erfolgt gemäß S3-Leitlinie nach dem Punktesystem von Sylvester et al. (2006) (5). Kriterien sind Größe, Anzahl, Typ und Differenzierung von Tumoren sowie Vorliegen eines Rezidivs (ja/nein). Sylvester et al. haben ihr Risikoscoring auf Basis von 2.596 Patienten mit nicht-muskelinvasiven Tumoren der Harnblase aus sieben randomisierten Phase III-Studien entwickelt. Die Progressionsrate betrug über alle Studien hinweg betrachtet 10,7 % (6).

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4571/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-661.pdf.
2. Roche Pharma AG. Fachinfo Tecentriq; Stand: April 2021 [aufgerufen am: 01.06.2021].
3. Robert Koch-Institut. Inzidenz des Harnblasenkarzinoms C67: Emailaustausch 09.12.2019; 2019.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe. Stand 16.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: Langversion 2.0 – März 2020; AWMF-Registernummer: 032/038OL. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
6. Richard J. Sylvester, Adrian P.M. van der Meijden, Willem Oosterlinck, J. Alfred Witjes, Christian Bouffoux, Louis Denis, Donald W.W. Newling, Karlheinz Kurth. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur Urol*; (49(3)):466-5, 2006. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.031.

5.4 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	22. Juli 2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab_2021-04-01-D-661
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH Alsfelder Str. 17 64289 Darmstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, für die eine Cisplatin-Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1) mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, bewertet¹.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Zulassung für Avelumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorangegangener Induktionschemotherapie bezieht die Merck Serono GmbH hiermit Position.</p> <p>In Deutschland erkrankten 2016 etwa 16.470 Personen an einem invasiven Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67, Tumorstadium T1-T4) und etwa 13.500 weitere Patienten an nicht-invasiven (ICD-10 D09.0) oder in situ- (ICD-10 D41.4) Tumoren².</p> <p>Etwa 75% der Erstdiagnosen erfolgen in einem nicht-muskelinvasiven Stadium, das die nicht-invasiven Stadien und das frühe Stadium der invasiven Tumoren umfasst³. Das Diagnosestadium ist prognostisch relevant: das relative Fünf-Jahres-Überleben liegt im Tumorstadium T1 noch bei über 80%, im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium T4 (Stadium IV) nur noch bei 12% für Frauen und 17% für Männer².</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Behandlung des metastasierten UC werden in der deutschen S3-Leitlinie und der Onkopedia Leitlinie für die Induktionstherapie in der Erstlinie Chemotherapien mit cisplatinhaltigen Kombinationen bestehend aus Gemcitabin/Cisplatin (GC) oder Methotrexat/Vinblastin/Adriamycin (=Doxorubicin)/Cisplatin (MVAC bzw. hochdosiertem, HD-MVAC) empfohlen, wobei GC im Vergleich zu MVAC und HD-MVAC als weniger toxisch bewertet wird^{4,5}. Das mediane Gesamtüberleben beträgt unter cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapien etwa 14 Monate, die Objektiven Ansprechraten liegen zwischen 50-60%^{6,7}. Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustandes und ihrer Komorbiditäten nicht mit Cisplatin behandelt werden können, können mit einer Kombination aus Carboplatin/Gemcitabin oder Best Supportive Care (BSC) bzw. bei positivem PD-L1 (Programmierter-Zelltod-Ligand 1; Programmed Death Ligand 1) -Status mit Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden^{4,5}.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt¹. Der pU benennt Carboplatin+Gemcitabin als einzige relevante Vergleichstherapie. Die Kombinationstherapie aus Carboplatin+Gemcitabin ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Der G-BA ergänzt den Hinweis, dass die Kombinationstherapie aus Carboplatin+Gemcitabin einen geeigneten Komparator darstelle^{1,8}. Zur Bewertung des wissenschaftlichen Erkenntnisstand dieser Kombination u. a. in dem hier adressierten</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Indikationsgebiet wurde im Jahr 2018 die Expertengruppe „Off-Label“ des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom G-BA beauftragt, die sich im Januar 2020 für den Einsatz von Carboplatin/Gemcitabin ausgesprochen hat; dies jedoch nur bei Patienten mit deutlich eingeschränktem Allgemeinzustand und eingeschränkter Nierenfunktion^{9,10}.</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die randomisierte, kontrollierte Studie KEYNOTE 361 eingeschlossen. Der pU legt Analysen einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 361 vor, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren und für die eine Cisplatin-basierte Therapie als nicht geeignet eingeschätzt wird. Diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst 56 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 64 im Chemotherapie-Arm¹.</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 361 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen¹.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab¹.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono 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)
Seite 7, ab Zeile 5	<p>Gesundheitszustand erhoben über die European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS)</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zVT da „keine verwertbaren Auswertungen vorliegen“. Die Responderanalysen wurden für die Dossierbewertung nicht herangezogen, da die verwendeten Responsekriterien (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte [Skalenspannweite 0 – 100]) weder prädefiniert mindestens 15 % noch post hoc genau 15 % der Skalenspannweite entsprechen – wie es im aktuellen Methodenpapier 6.0 des IQWiG definiert wurde¹¹.</p> <p>Die Minimal important difference (MID) von 7 bzw. 10 Punkten wurde zuvor validiert¹² und bei vielen früheren Bewertungen angewendet. Im Sinne der Vergleichbarkeit sollten diese Daten weiterhin für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

- (1) IQWiG-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) (2021). Verfügbar unter: [A21-34 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) [Zugriff am: 09.07.2021].
- (2) Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe [Internet]. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c67_harnblase.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 09.07.2021].
- (3) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
- (4) Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL, Stand März 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2_0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 09.07.2021].
- (5) de Wit M, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Grimm M-O, Hoffmann W, Lorch A, et al. Onkopedia Leitlinie - Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). Stand: März 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 09.07.2021].
- (6) Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, 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;42:50-4.
- (7) von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, 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;23:4602-8.
- (8) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom). 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/424/#beschluesse>. [Zugriff am: 09.07.2021].

- (9) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bewertung der Expertengruppe Off-Label - Fachbereich Onkologie nach § 35c Abs.1 SGB V zur Anwendung von „Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt“. 2020. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/Carbo+Gemcitabin_Urothel-Ca.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am: 09.07.2021].
- (10) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt. 2018. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/3296/>. [Zugriff am: 09.07.2021].
- (11) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf [Zugriff: 09.07.2021].
- (12) Pickard, A. S., Neary, M. P., & Cella, D. (2007). Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes, 5, 70. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-70>.

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

Datum	21.07.2021
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie) (IQWiG-Berichte – Nr. 1145, Dossierbewertung A21-34, Version 1.0, 29.06.2021)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Am 24.08.2017 wurde Pembrolizumab (Keytruda®) zugelassen als „Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind.“ Für das ursprünglich zugelassene Anwendungsgebiet wurde ein entsprechendes Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen [1,2].</p> <p>Durch den Beschluss der EU-Kommission vom 06.07.2018 wurde das Anwendungsgebiet auf die Monotherapie des „lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren“ eingeschränkt [1,3]. Eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde veranlasst. In diesem Verfahren sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses aus [4].</p> <p>Im Rahmen der Neubewertung nach Fristablauf erfolgte nun am 01.07.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [5].</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie in Verkehr gebracht [6] und die frühe Nutzenbewertung durchlaufen. BMS möchte</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Pembrolizumab Stellung zu nehmen.</p> <p>Zu folgenden Aspekten der Nutzenbewertung nimmt BMS Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite (MID)2. Verträglichkeitsendpunkte	

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 Seite 22	<p>1) Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite (MID)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die vom pU vorgelegten Auswertungen der Ereigniszeitanalysen um 7 und 10 Punkte für den EQ-5D VAS aus mehreren angeführten Gründen nicht.</p> <p>Insbesondere führt das IQWiG mit Verweis auf sein kürzlich aktualisiertes Methodenpapier aus, dass für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite zu berücksichtigen seien.</p> <p>BMS begrüßt, dass eine MID von 15% angewendet werden kann, sofern für ein Instrument noch keine etablierte MID vorhanden wäre.</p> <p>Aus Sicht von BMS sollten jedoch für die Instrumente, für die schon eine etablierte und vom G-BA in der Vergangenheit anerkannte MID besteht, diese auch weiterhin in den Nutzenbewertungen anerkannt werden. Die Ergebnisse wie im vorliegenden Fall z.B. für den EQ-5D VAS mit 7 und 10 Punkten wurden zuletzt bei einem Nivolumab-</p>	Die Ausführung wird 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verfahren in der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Beschlussfassung vom 03.06.2021) zur Ableitung des Zusatznutzens durch den G-BA herangezogen [7].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bewertung der Analysen mit den etablierten MIDs.</p>	
	<p>2) Verträglichkeitsendpunkte</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab sieht das IQWiG auf Basis der herangezogenen randomisierten, kontrollierten Studie (KEYNOTE 361) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Vorteile von Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (operationalisiert als Carboplatin + Gemcitabin) ergeben sich insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen.</p> <p>Für den Patienten belastende Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen können verringert werden und stellen für den Patienten eine deutlich verringerte Belastung dar. BMS begrüßt, dass das IQWiG basierend auf den Vorteilen in schwerwiegenden</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</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)
	und schweren Nebenwirkungen in der Gesamtschau einen Zusatznutzen vom Ausmaß beträchtlich für Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) (2021): Keytruda Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/keytruda-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf, [Zugriff am 09.07.2021].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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: Urothelkarzinom). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_BAnz.pdf, [Zugriff am 09.07.2021].
3. European Medicines Agency (EMA) (2018): Commission Implementing Decision of 6.7.2018 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2015)5144(final) for “KEYTRUDA - pembrolizumab”, a medicinal product for human use. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180706141636/dec_141636_en.pdf, [Zugriff am 09.07.2021].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3811/2019-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424_BAnz.pdf, [Zugriff am 09.07.2021].
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4571/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-661.pdf, [Zugriff am 09.07.2021].
6. Bristol-Myers Squibb (BMS): Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2021 (2). Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, [Zugriff am 09.07.2021].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf, [Zugriff am 09.07.2021].

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

Datum	22.7.2021
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 1. Juli 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda®) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung zu Pembrolizumab bezieht sich auf das Anwendungsgebiet in der Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. In der zurückliegenden Bewertung des Anwendungsgebietes sah der G-BA für die Patientengruppe (A), die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie), einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Beschluss wurde befristet, um die Daten aus einer noch laufenden Phase-III-Studie zu bewerten.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner erneuten Bewertung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich aus einer Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte bei Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens

Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.

Das IQWiG begründete dieses **temporäre Vorgehen** zwischenzeitlich mit den „**Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie**“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen **keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen**. Dennoch ist das **IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben**. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründungen zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.

Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Der **Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung**, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit **weder gerechtfertigt noch vertretbar**. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.

Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.

5.7 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	<< 22.07.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Pembrolizumab / Keytruda >>
Stellungnahme von	<< Astellas Pharma GmbH >>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma 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. 230, Zeilen 4-14	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Dossier des pU wurde die <i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</i> als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt dargestellt und basierend auf einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 48% von Pembrolizumab vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (HR: 0,52 [0,29; 0,92], P-Wert: 0,025) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet (Modul 4, S. 230).</p> <p>Das IQWiG hingegen zieht diesen Endpunkt nicht zur Nutzenbewertung heran (IQWiG Bewertung S. 20).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es handelt sich bei der <i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</i> um einen klinisch anerkannten und für den Patienten wie auch für den behandelnden Arzt relevanten Endpunkt.</p> <p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</i> spiegelt unmittelbar die Wirksamkeit einer Therapie und somit auch den Gesundheitszustand des Patienten wider.</p> <p>Die Initiierung einer Folgetherapie ist eine Konsequenz des Fortschreitens der Erkrankung und einem damit verbundenen nicht mehr bestehenden Ansprechen aus einer vorausgehenden Therapie.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Astellas Pharma 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>Dementsprechend wird eine Folgetherapie nur dann angeordnet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Dies ist zum einen mit einer erheblichen psychischen Belastung für den Patienten verbunden, zum anderen mit der physischen Belastung durch eben jene Folgetherapie mit einem weiteren Toxizitätsprofil.</p> <p>Ein Hinauszögern der Initiierung der ersten Folgetherapie geht daher mit einer verringerten bzw. verzögerten Belastung für den Patienten einher. Insbesondere bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom ist die Verhinderung der Verschlechterung der Symptomatik und der daraus folgenden Verzögerung einer Folgetherapie von großer Bedeutung.</p> <p>Aus Sicht von Astellas spiegelt sich die Patientenrelevanz im Endpunkt <i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</i> wider und schlägt somit vor, diesen bei der Ableitung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes zu berücksichtigen.</p>	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. August 2021

von 12.07 Uhr bis 12.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Herr Dr. Bonkhofer

Frau Rettelbach

Frau Dr. Sahakyan

Herr Wiefarn

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU):

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende der Firma Merck Serono GmbH:

Herr Baser

Frau Dr. Knaup

Angemeldete Teilnehmende der Firma Roche Pharma GmbH:

Herr Dr. Buhck

Herr Dr. Thiebach

Angemeldete Teilnehmende der Firma Astellas Pharma GmbH:

Herr Dr. Sippel

Frau Utzinger

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

Herr Kusick

Frau Popfinger

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:07 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren, zu unserer weiteren Anhörung heute Vormittag zu einer Neubewertung nach Fristablauf von Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen.

Für all jene, die mich nicht kennen, will ich mich ganz kurz vorstellen. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unabhängiges Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und vertrete Herrn Professor Hecken, der heute nicht hier sein kann, im Unterausschuss Arzneimittel. Es geht um die IQWiG-Nutzenbewertung vom 29. Juni dieses Jahres. Schriftliche Stellungnahmen haben MSD Sharp & Dohme, die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), die DGHO, außerdem Roche Pharma, Merck Serono, Bristol-Myers Squibb, Astellas und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eingereicht.

Sie wissen, dass wir hier Wortprotokoll führen. Deshalb bin ich jetzt wiederum gehalten, die Anwesenheitsliste festzustellen. Von MSD Sharp & Dohme sind Frau Dr. Sahakyan, Herr Dr. Bonkhofer, Herr Wiefarn und Frau Rettelbach da. Für die DGHO ist Herr Professor Wörmann anwesend, für die DGU Herr Professor Grimm, ferner Frau Dr. Knaup und Herr Baser von Merck Serono, von Roche Herr Dr. Buhck und Herr Dr. Thiebach, von Astellas Frau Utzinger und Herr Dr. Sippel. Von Bristol sollten Herr Kusick und Frau Popfinger anwesend sein. Das können wir noch nicht feststellen; sie sind offenbar nicht anwesend. Außerdem ist Herr Dr. Rasch vom vfa anwesend. – Vielen Dank.

Dann kommen wir zur Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, wie immer zu Beginn. Wer macht das? – Frau Rettelbach, bitte schön, dann haben Sie das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns ganz herzlich bei Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Zunächst möchte ich gerne meine Kollegen hier vorstellen. Das ist zum einen Herr Wiefarn, HTA, der maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war, meine Kollegin Frau Sahakyan im Bereich Market Access, unter anderem verantwortlich für das Urothelkarzinom, und mein Kollege Herr Bonkhofer, im Bereich Medizin unter anderem verantwortlich für diese Indikation. Für die, die heute früh noch nicht dabei waren: Mein Name ist Anja Rettelbach. Ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Wir haben es hier heute mit einer erneuten Nutzenbewertung aufgrund einer Befristungsaufgabe wegen der zu erwartenden Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 361 zu tun. Diese neue wissenschaftliche Evidenz liegt nun vor. Ich möchte trotzdem noch einmal kurz das Krankheitsbild voranstellen. Es handelt sich hierbei um Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatintherapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score über 10 exprimieren. Dies ist eine Patientengruppe, deren Tumorerkrankung weit fortgeschritten ist und die gleichzeitig die empfohlene Cisplatin-haltige Chemotherapie aufgrund von Komorbiditäten nicht erhalten kann. Pembrolizumab ist seit 2017 für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen und – das verdeutlicht den Stellenwert – in allen relevanten Leitlinien als Therapieoption empfohlen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung sind die finalen Ergebnisse der KEYNOTE-361-Studie aufgearbeitet. Die Ergebnisse der Studie sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Diese Phase-III-Studie stellt nun die bestverfügbare Evidenz für Pembrolizumab zur Beurteilung des Zusatznutzens in diesem Anwendungsgebiet dar. Die Studie KEYNOTE 361 hat gezeigt, dass sich Pembrolizumab im vorliegenden

Anwendungsgebiet als ein sicheres und effektives Arzneimittel erweist. Pembrolizumab führt im Vergleich zur zVT Chemotherapie, operationalisiert durch Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin, zu einer bedeutenden Reduktion der schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen. Der signifikante Unterschied bei den schweren und in manchen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist besonders bemerkenswert, da dies für die Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom eine wesentliche Erleichterung im Vergleich zur strapaziösen Chemotherapie bedeutet.

Das IQWiG sieht hier in seiner Bewertung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen im Vergleich zur Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Insgesamt teilt MSD diese Auffassung des IQWiG, dass die Vorteile von Pembrolizumab gegenüber der zVT in der Gesamtschau positiv zu bewerten sind; denn in der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine bisher nicht erreichte große Verbesserung der therapielevanten Nebenwirkungen und Symptome im Vergleich zur Chemotherapie in diesem Anwendungsgebiet. – Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Rettelbach, für diese Stellungnahme. – Ich habe gleich zu Anfang eine Frage an die Fachgesellschaften. In Ihrer Stellungnahme gehen Sie auf das Risiko einer Verschlechterung im Gesamtüberleben zu Therapiebeginn ein. Wie schätzen Sie dieses Risiko ein, und lassen sich einerseits jene Patientinnen und Patienten beschreiben, die hiervon betroffen sein können, und lassen sich andererseits jene Patientinnen und Patienten beschreiben, die langfristig von einer Pembrolizumab-Therapie profitieren können? Diese meine Frage stelle ich an die Fachgesellschaften.

Herr Professor Wörmann hat sich gemeldet. – Sie sind jetzt auch dran, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht darf ich anfangen, weil wir ganz gut den Faden von vorhin wieder aufnehmen können. Wir müssen sagen, vielleicht haben wir uns in der Stellungnahme ein bisschen böse ausgedrückt. Wir waren ziemlich verärgert, weil wir das Gefühl hatten, dass hier eine Selffulfilling Prophecy eingetreten ist. Wir haben eine ausführliche Darstellung des Endpunktes Ansprechrate und auch des progressionsfreien Überlebens im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vermisst. Das ist vielleicht in dieser HTA-getriggerten Bewertung kein so großer Schwerpunkt für Sie wie für die Kliniker. Trotzdem ist das PFS immerhin ein primärer Endpunkt gewesen, und wir finden das Dossier unvollständig.

Was uns daran geärgert oder ein bisschen verwirrt hat, ist der Punkt, dass hier das Risiko besteht, dass durch die Methodik, die hier in der Regel angewendet wird, nicht so gute Daten auch nicht mehr präsentiert werden müssen, und das macht keinen guten Eindruck. Es gibt eben die Sorge – das ist das, was Sie, Herr Zahn, gerade ansprachen –, dass vielleicht eine Gruppe von Patienten am Anfang unter der Immuntherapie schlechter läuft, verglichen mit einer Chemotherapie. Konkret: Das sind wiederum die, die wir gerade eben beim kolorektalen Karzinom thematisiert haben, nämlich diejenigen mit einem sehr raschen Verlauf, bei denen schon sehr am Anfang erkennbar ist, dass sie zunächst auf die Immuntherapie nicht gut ansprechen, bei denen dann eine Chemotherapie unabdingbar ist, damit sie die erste Zeit überhaupt überleben, um sie anschließend in die Phase zu bekommen, da der Langzeiteffekt der Immuntherapie – in diesem Fall zugunsten von Pembrolizumab – wirklich greifen kann.

Zu der Frage, ob wir genau wissen, wer das ist: Nein, wir haben keinen wirklichen Biomarker; wir haben ein bisschen ein Gefühl für diejenigen, bei denen der Verlauf aggressiv ist. Aber ganz wichtig ist hier, dass man diese Patienten am Anfang ganz engmaschig überwacht, um diejenigen, die nicht schnell ansprechen, frühzeitig identifizieren und sie dann noch auf eine andere Schiene setzen zu können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Grimm, wollen Sie das noch ergänzen?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Sie haben am Anfang diese Übersterblichkeit angesprochen. Wir haben folgendes Problem: Auf die Chemotherapie spricht ein Anteil zwischen 80 und 90 Prozent der Patienten zumindest mit einer Krankheitsstabilisierung an. Bei der Immuntherapie sind das eben deutlich weniger; da haben wir einfach mehr Patienten, die primär gegen diese Therapie resistent sind. Das Urothelkarzinom ist ein aggressiver Tumor, ohne dass wir die Verläufe individuell vorhersagen können. Das heißt, dadurch, dass eben mehr resistent sind, kommt es bei dem einen oder anderen dazu, dass wir das dann mit einer zweiten Therapie auch nicht mehr einfangen. Das ist das Problem, was wir haben, leider ohne dass wir die Patienten identifizieren können, die eher von der einen oder eher von der anderen Therapie profitieren. Das ist ganz klar. Das, was auch vom pharmazeutischen Unternehmer betont worden ist, nämlich dass diese Therapie weniger Nebenwirkungen verursacht, ist sicherlich ein großer Vorteil, der auch für die Patienten attraktiv ist. Wieweit er diese Übersterblichkeit am Anfang aufwiegt, das müssen Sie entscheiden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Antwort. Weitere Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Herr Grimm, wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, wird aber in der klinischen Praxis dann doch das Pembrolizumab bevorzugt. Wie Sie es dargestellt haben, würde man dann eher schnell die Therapie umstellen, wenn der Patient nicht anspricht?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Natürlich, in der Regel macht man sehr früh eine Reevaluation, also guckt mit der Bildgebung nach, ob der Tumor progredient geworden ist. Das geschah in der zulassungsrelevanten Studie, denke ich, nach acht Wochen – so praktizieren wir das auch –, also nach vier Dosierungen.

Das Problem ist eben, dass sich Patienten mit einem so aggressiven Tumor auch in dieser kurzen Zeit mitunter schon so verschlechtern können, dass einfach, wenn sie dann wechseln, das zu spät kommt. So kommt der Verlauf; wenn Sie in unsere Stellungnahme gucken, dann sehen Sie ja, dass sich die Kurven irgendwo zwischen sechs und zwölf Monaten kreuzen. Am Anfang sterben mehr mit dem Checkpoint-Inhibitor, und hinterher liegen dann die Kurven übereinander. Das ist das Problem. Wir fangen das dann häufig bei einem so aggressiven Tumor nicht mehr ein. Die Patienten sind dann nicht mehr folgetherapiefähig.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Grimm. – Herr Eyding vom GKV-SV, bitte.

Herr Eyding: Nicht vom GKV-SV, sondern vom MDS.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Entschuldigung; ja, ja, ich weiß.

Herr Eyding (MDS): Kein Problem. – Ich habe auch noch eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. In der Studie wurden mehr Patienten mit Carboplatin behandelt, als es in der Gruppe waren, die im Dossier sind. Halten Sie die Kriterien, die dazu geführt haben, dass diese Gruppe noch mal eingeschränkt worden ist, für adäquat, und bilden sie wirklich die Population, die man mit Carboplatin behandeln sollte und nur kann, aber nicht mehr mit Cisplatin, adäquat ab? Das wollte ich noch einmal bestätigt hören oder eben nicht bestätigt hören.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer will das beantworten? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es generisch beantworten. Ich glaube, ich kann jetzt nicht in jedes einzelne Dossier nachträglich hineingucken.

Ich glaube, das, was Herr Grimm gerade sehr vorsichtig ausgedrückt hat, ist: Cisplatin bedeutet schon eine eigene Dimension von Toxizität. Das ist mit hoher Übelkeit assoziiert, trotz hoch dosierter Steroide, die Verträglichkeit ist schwierig. Wenn man oft mit Patienten kommuniziert, dann muss man genau das kommunizieren. Nicht geeignet zu sein für Cisplatin ist auch eine Frage des Sich-geeignet-Fühlens des Patienten. Insofern glaube ich, dass wir es schon sehr oft in die Aufklärung aufnehmen. Man muss eben deutlich machen, dass Cisplatin eine deutlich höhere Liga hinsichtlich der Nebenwirkungen ist. Insofern kann ich den IQWiG-Bericht auch nachvollziehen. Es ist klar, was Nebenwirkungen von Chemotherapie angeht. Ich glaube, von uns aus: Ja, wir haben harte Kriterien für denjenigen, der nicht für Cisplatin geeignet ist; aber es gibt auch legitime Patientenmeinungen. – Jetzt hoffe ich, dass ich das nicht zu weich formuliert habe. Ich glaube, so ist es in der Realität. – Herr Grimm, bin ich da richtig informiert, wie Sie aufklären?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich habe Ihre Frage so verstanden, dass es darum ging, wie die Patienten in der Studie für GemCis oder GemCarbo ausgewählt worden sind.

Herr Eyding (MDS): Genau das war die Frage; denn es sind ja mehr mit Carbo in der Studie selber drin als dann in der Population, die jetzt in der Nutzenbewertung auftaucht. Da wollte ich noch mal fragen, ob das irgendwie adäquat ist, ob sie es sozusagen in der Studie ein bisschen zu streng gehandhabt und sozusagen noch mehr Patienten für Cisplatin ausgeschlossen haben als das, was in der Nutzenbewertung jetzt drin ist.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Es gibt prinzipiell, wie Herr Wörmann schon gesagt hat, relativ klare Kriterien. Aber trotzdem sind natürlich weiche Faktoren dabei. Ich denke, diese Frage muss MSD beantworten.

Nach meinem Verständnis – wir haben selbst an der Studie nicht teilgenommen – ist es so gewesen, dass praktisch der Investigator gemeinsam mit den Patienten oder letztlich der Investigator am Ende eine Entscheidung getroffen hat, ob der Patient GemCis oder GemCarbo bekommen soll, und danach die Randomisierung stattgefunden hat. Das heißt, so war es festgelegt. Aber ich bin mir nicht sicher, wie weit der Investigator sehr an die Kriterien gebunden war. Denn es sind ja ein paar harte Kriterien – das ist zum Beispiel die Nierenfunktion –, aber wir beurteilen natürlich auch den Performancestatus oder andere Faktoren, die da eine Rolle gespielt haben mögen. Aber das muss MSD beantworten, fürchte ich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich auch Frau Sahakyan von MSD gemeldet. – Frau Sahakyan, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Zunächst bitte ich um Entschuldigung. Ich habe technische Probleme mit meinem Video; deswegen sieht man mein Bild in der eigenen Videokamera nicht.

Zurück zur Frage, welche Patienten wir für die Nutzenbewertung berücksichtigt haben. Die KEYNOTE 361 ist eine Phase-III-Studie, die beide Kohorten berücksichtigt, das heißt Cisplatin-geeignete und Cisplatin-ungeeignete Kohorten. Für die Nutzenbewertung haben wir nur die Teilpopulation berücksichtigt, die dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht. Das heißt, hier in der Nutzenbewertung sind die Patienten aus dem Pembrolizumab-Monotherapie-Arm versus Carboplatin plus Gemcitabin ausgewertet, und zwar in der Cisplatin-ungeeigneten Kohorte.

Wir sind noch einen Schritt weiter gegangen und haben nach Galski-Kriterien noch einmal diejenigen Patienten ausgeschlossen, die dem Carboplatin-Arm zugewiesen waren; sie haben doch Cisplatin bekommen. Damit wir im zugelassenen Anwendungsgebiet die Kriterien richtig erfüllen, haben wir diejenigen Patienten in der Cisplatin-ungeeigneten Kohorte, die dem Pembrolizumab-Monotherapie-Arm sowie dem Carboplatin/Gemcitabin-Arm zugewiesen waren und Cisplatin bekommen haben, aus der Analyse ausgeschlossen.

Das waren circa 30 Patienten, die für die Nutzenbewertung weniger geworden sind. Wenn wir die Patienten drin gelassen hätten, hätte es nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprochen. Deswegen wurden die Patienten auch nach Galski-Kriterien ausgeschlossen, also denjenigen Kriterien, die in der S3-Leitlinie nach der WHO-Definition festgelegt sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Sahakyan. – Herr Eyding, Sie haben dazu noch eine zusätzliche Anmerkung?

Herr Eyding (MDS): Ja, noch eine Nachfrage. Die Kriterien sind auch in der Nutzenbewertung gelistet. Ich kann sie noch mal vorlesen. Es ist ja dann offensichtlich unstrittig, dass sie adäquat sind. Das hat natürlich etwas mit der Nierenfunktion zu tun, Patienten mit Kreatinin-Clearance < 60 ml sind eingeschlossen, ECOG Leistungsstatus > 2 mussten sie haben, Hörverlust, periphere Neuropathie und Herzinsuffizienz Klasse III. Das scheint ja Konsens zu sein. Wenn ich die Vertreterin von der MSD jetzt richtig verstanden habe – jetzt habe ich Ihren Namen vergessen, tut mir leid –, dann gab es einen Switch von der ITT-Gruppe zur tatsächlich behandelten Gruppe. Das heißt, ein paar Patienten, die sich eigentlich vor der Randomisierung für Carboplatin entschieden hatten, haben dann Cisplatin bekommen und sind deswegen nicht in die Auswertung eingegangen. Sind das die, die rausgeflogen sind, habe ich das so richtig verstanden? Und das sind auch alle, die dann rausgeflogen sind in der Bewertung?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Sahakyan.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Ja, Sie haben richtig verstanden, die Patienten wurden ausgeschlossen. Jedoch wurde die Randomisierung dadurch nicht aufgebrochen. Also, die Randomisierung ist intakt geblieben. Wir haben die Kriterien und Stratifizierungsfaktoren auch drin gehabt, Carboplatin versus Cisplatin. Dadurch ist die Randomisierung auch intakt geblieben; es gibt also keine Verletzung der Randomisierung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu hat sich Herr Professor Grimm auch noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich nenne einmal ein klinisches Beispiel, und so steht es auch in der deutschen Leitlinie. Wenn jemand eine Krea-Clearance von unter 60 hat, ist Cisplatin formal kontraindiziert; so steht es in der Fachinformation. Trotzdem lässt die Leitlinie zu, dass wir in einem Bereich einer Krea-Clearance zwischen 40 und 60 dann mit halbierten Dosen über mehrere Tage verteilt trotzdem Cisplatin geben. Das machen wir auch, weil wir davon ausgehen, dass GemCis einfach effektiver ist als GemCarbo. Ich verstehe es so, dass der Investigator das vor der Randomisierung festlegen konnte. Da war ein gewisser Spielraum vorhanden. Aber die Kriterien sind im Prinzip eigentlich festgeschrieben, und da steht, Patienten mit einer GFR unter 60 sind Cisplatin-ungeeignet, auch wenn es im klinischen Alltag für uns nicht so ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Grimm.

Herr Eyding (MDS): Dann habe ich die Diskrepanz zwischen den behandelten und den in der Gruppe jetzt abgebildeten, also denen, die in der Publikation sozusagen als tatsächlich behandelt gelten, und den hier in der Nutzenbewertung auftretenden Patienten verstanden, und die Frage ist beantwortet. Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt ist Herr Jantschak dran. – Bitte schön, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. In der Stellungnahme habe ich vorsichtige Kritik wahrgenommen, dass das IQWiG den Zusatznutzen hier als beträchtlich eingestuft hat. Zudem haben wir die Diskussion um das Gesamtüberleben ja schon sehr intensiv geführt. Aber jetzt noch einmal ganz konkret zu dem Vorteil bei den Nebenwirkungen. Wie würden Sie ihn im Vergleich zu dem Komparator Carboplatin

bewerten? Sie weisen ja auch in der Stellungnahme auf die hohe Rate an unerwünschten Ereignissen in dieser hier selektionierten Subgruppe hin.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer will dazu Stellung nehmen? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Immuntherapie ist auch bei dieser Gruppe von Patienten besser verträglich, weil auch Carboplatin zum Beispiel Neutropenien verursacht – das wird als Toxizität Grad 3 und 4 gewertet –, auch in der Kombination mit Gemcitabin; wir sehen, dass das so ist. Insofern gibt es einen Unterschied. Aber der wichtige Punkt ist: Es ist eine andere Art von Nebenwirkungen, wenn das so ist. Es war der Versuch sowohl von Herrn Grimm als auch von mir, dass ein bisschen herauszuarbeiten.

Wir haben hier eine andere Situation als in den beiden Anhörungen vorher, die Situation, dass wir eine Gruppe von Patienten am Anfang bezüglich der Aggressivität des Krankheitsverlaufes und dessen, was wir ihnen zumuten können, einschätzen müssen, gerade diese Gruppe von Patienten, die Cisplatin nicht vertragen. Es ist ja kein Zufall, dass jemand eine Niereninsuffizienz hat, sondern das sind komorbide Patienten, zum Teil ältere Patienten, bei denen man eine Therapieentscheidung fällen muss. Da muss man schauen: Wer ist für welche Therapie besser geeignet? Das sind eben zum Beispiel Patienten, die vielleicht schon für die Immuntherapie oder eben für eine Chemotherapie nicht so gut geeignet sind.

Deswegen haben wir in der Stellungnahme Folgendes herauszuarbeiten versucht: Das ist hier ein vulnerables Kollektiv von Patienten, bei denen man sehr vorsichtige Einzelfallentscheidungen treffen muss. Da fällt es uns schwer, alleine aufgrund nur eines Faktors solch ein festes Zusatznutzenprädikat zuzuweisen. Dazu kam noch, was ich am Anfang versucht habe deutlich zu machen: Wir haben eben das Gefühl, dass uns hier vielleicht nicht alle Daten zur Verfügung gestellt wurden. Das waren die Daten, die ich soeben für Remissionsraten und PFS andeutete.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Grimm, wollen Sie das noch ergänzen?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich glaube, es gibt dazu nicht viel zu ergänzen. Grundsätzlich habe ich ja schon gesagt: Meines Erachtens sind die Checkpoint-Inhibitoren für das Gros der Patienten natürlich schon besser verträglich als eine Chemotherapie. Auch auf dieser Seite, für diese vulnerable Population sind einfach, was das Nebenwirkungsspektrum betrifft, die Checkpoint-Inhibitoren für die Patienten schon attraktiv. Das Problem ist eben ein anderes, und deshalb hätten natürlich auch die Daten zum Ansprechen eigentlich hier geholfen. Wir kennen sie natürlich, wir haben sie ja zitiert; aber es wäre schon gut gewesen, wenn sie im Dossier mit bewertet worden wären.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Grimm. – Weitere Fragen? – Herr Marx vom GKV-Spitzenverband. – Bitte schön.

Herr Dr. Marx (GKV-SV): Vielen Dank. – Ich habe jetzt auch noch eine Frage an die Kliniker. Da jetzt der durchaus schlechte Allgemeinzustand der Patienten betont wurde, frage ich: Wie ist denn der Stellenwert einer Monochemotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Cis- oder Carboplatin mit Gemcitabin?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Das spielt im klinischen Alltag keine Rolle.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Keine mehr. – Nein, Herr Marx war gerade dran. – Oder haben Sie eine Ergänzung, Herr Marx? – Okay. Wenn das nicht der Fall ist, dann schließe ich diese Diskussion und bitte Frau Rettelbach, diese halbstündige Diskussion noch einmal zusammenzufassen und das zu sagen, was sie jetzt aus der Sicht des pU für nötig hält. – Bitte schön, Frau Rettelbach.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank, Herr Zahn. – Wir bedanken uns für die zwar kurze, aber immerhin interessante Diskussion. Wir haben zwei Punkte, die ich zum Abschluss noch einmal betonen möchte.

Erstens liegt mit den für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnissen der vergleichenden Phase-III-Studie KEYNOTE 361 nun die bestverfügbare und höchste Evidenz entsprechend der in der Nutzenbewertung geforderten Methodik zu Pembrolizumab zur abschließenden Beurteilung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet vor. So ist es auch vom G-BA gefordert. Die Daten sind in dieser Beziehung auch vollständig.

Es kommt als Zweites nicht nur darauf an, dass man überlebt, sondern auch darauf, wie man überlebt. Wir reden hier, wie es Herr Professor Wörmann so schön eindrücklich geschildert hat, in diesem Anwendungsgebiet über sehr geschwächte Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium mit vielen Komorbiditäten. Da ist es schon sehr gut, wenn man eine Therapiealternative zur strapaziösen und damit belastenden Chemotherapie hat.

In der Gesamtschau erreicht hier Pembrolizumab für das für die Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet eine bisher nicht erreichte große Verbesserung der therapielevanten Nebenwirkungen und Symptome im Vergleich zur Chemotherapie. Das unterstreicht nochmals den Stellenwert von Pembrolizumab, der sich auch in den Empfehlungen in allen relevanten Leitlinien widerspiegelt.

Bemerken möchte ich noch, dass eben auch das IQWiG in seiner Bewertung einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab für alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet gesehen hat. Das bitten wir bei der Beurteilung des Zusatznutzens insgesamt zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Rettelbach, für diese abschließende Stellungnahme von Ihnen. Sie können sicher sein, dass alles das in dem weiteren Verfahren natürlich einfließen wird.

Ich möchte mich bei Ihnen ganz herzlich bedanken, insbesondere bei den Klinikern, dass Sie uns zur Verfügung gestanden haben. Ich schließe jetzt diese Anhörung. Ich wünsche allen, die an den folgenden Anhörungen nicht mehr teilnehmen, einen schönen Tag. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 12:36 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-170 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. September 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews	12
3.3 Systematische Reviews.....	12
3.4 Leitlinien.....	19
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	49
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	50
Referenzen	52

Abkürzungsverzeichnis

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
k.A.	keine Angabe
MRI	magnetic resonance imaging
MVAC	methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin
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
ORR	Overall Remission Rate, Gesamtremissionsrate
OS	Overall Survival
PD-L1	Programe Death Ligand 1
PLND	pelvic lymph node dissection
PS	Performance Status
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Response Rate
RT/RCT	Radiotherapie/Radiochemotherapie
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	systematisches Review
TRIP	Turn Research into Practice Database
TURBT	transurethral resection of bladder tumour
UC	urothelial cancer, Urothelkarzinom
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie).

Hinweis: Die Evidenz für die Wirkstoffe Gemcitabin und Carboplatin wird in dieser Synopse lediglich aus Leitlinien dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Urothelkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 21.08.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, IQWiG, NICE, TRIP, SIGN, WHO. 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 730 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 15 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

G-BA, 2018 [8].

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: Urothelkarzinom) vom 2. August 2018

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt

Zweckmäßige Vergleichstherapie

I. In Anlage XII werden die Feststellungen zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab (Urothelkarzinom) wie folgt geändert:

1. Nach Abschnitt „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

werden nach den Feststellungen

„a) 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.“

folgende Feststellungen eingefügt:

„Hinweis:

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) wurde mit Beschluss der EU-Kommission vom 6. Juli 2018 geändert. Diese Änderung wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) empfohlen, da sich in 2 klinischen Studien mit Atezolizumab (Tecentriq®) und Pembrolizumab (Keytruda®) ein verringertes Überleben in der Erstlinien-Therapie des Urothelkarzinoms bei Patienten mit einer geringen PD-L1-Expression zeigte.

1 Diese Änderung, nachstehend durch fette Schrift hervorgehoben, betrifft die Teilpopulation der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie):

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

Die obenstehende Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich somit auf eine Anwendung von Pembrolizumab, die ab dem 6. Juli 2018 nicht mehr dem Zulassungsstatus des Arzneimittels entspricht, bzw. nicht mehr vom zugelassenem Anwendungsgebiet in Gänze umfasst ist.“

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

trifft nicht zu

G-BA, 2018 [6].

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 – Atezolizumab (Urothelkarzinom) vom 2. August 2018

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juli 2018):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)

- nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder
- die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.

Vergleichstherapie

I. In Anlage XII werden die Feststellungen zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab (Urothelkarzinom) wie folgt geändert:

1. Nach Abschnitt „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

werden nach den Feststellungen

„a) 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.“

folgende Feststellungen eingefügt:

„Hinweis:

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq®) wurde mit Beschluss der EU-Kommission vom 2. Juli 2018 geändert. Diese Änderung wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) empfohlen, da sich in 2 klinischen Studien mit Atezolizumab (Tecentriq®) und Pembrolizumab (Keytruda®) ein verringertes Überleben in der Erstlinien-Therapie des Urothelkarzinoms bei Patienten mit einer geringen PD-L1-Expression zeigte.

1

Diese Änderung, nachstehend durch fette Schrift hervorgehoben, betrifft die Teilpopulation der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie):

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juli 2018):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)

- nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder
- die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.

Die obenstehende Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich somit auf eine Anwendung von Atezolizumab, die ab dem 2. Juli 2018 nicht mehr dem Zulassungsstatus des Arzneimittels entspricht, bzw. nicht mehr vom zugelassenem Anwendungsgebiet in Gänze umfasst ist.“

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

trifft nicht zu

G-BA, 2018 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt

Anwendungsgebiet

Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt

Vergleichstherapie

trifft nicht zu

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. April 2018 beschlossen, die Expertengruppen Off-Label mit folgender Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu beauftragen:

Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt

G-BA, 2018 [7].

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 – Atezolizumab (Urothelkarzinom) vom 16. März 2018

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2017):

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).

Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

- Vinflunin

b) 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)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vinflunin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2018 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (Urothelkarzinom) vom 2. August 2018

Anwendungsgebiet

trifft nicht zu

Vergleichstherapie

trifft nicht zu

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 beschlossen, eine erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Atezolizumab (Urothelkarzinom) zu veranlassen:

I. Auf Antrag seiner Mitglieder veranlasst der G-BA eine erneute Nutzenbewertung für den Wirkstoff Atezolizumab (Urothelkarzinom).

Die Durchführung der Nutzenbewertung erfolgt mit folgenden Maßgaben:

1. Die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Atezolizumab (Urothelkarzinom) bezieht sich auf das Anwendungsgebiet:

„Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)

• die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.“

2. Das Dossier ist innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Beschlusses durch den G-BA vorzulegen. Als Datum für die Zustellung wird der 1. Oktober 2018 bestimmt. Ausgehend von diesem Zeitpunkt ist das Dossier spätestens zum 2. Januar 2019 vorzulegen.

3. Dem pharmazeutischen Unternehmer wird hiermit bis zum 1. Oktober 2018 eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angeboten.

G-BA, 2018 [9].

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: Urothelkarzinom) vom 16. März 2018

Anwendungsgebiet

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).

Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

• Vinflunin

b) 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)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vinflunin:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2018 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (Urothelkarzinom) vom 2. August 2018

Anwendungsgebiet

trifft nicht zu

Vergleichstherapie

trifft nicht zu

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 beschlossen, eine erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Pembrolizumab zu veranlassen:

I. Auf Antrag seiner Mitglieder veranlasst der G-BA eine erneute Nutzenbewertung für den Wirkstoff Pembrolizumab.

Die Durchführung der Nutzenbewertung erfolgt mit folgenden Maßgaben:

1. Die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Pembrolizumab bezieht sich auf das Anwendungsgebiet:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.“

2. Das Dossier ist innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Beschlusses durch den G-BA vorzulegen. Als Datum für die Zustellung wird der 1. Oktober 2018 bestimmt. Ausgehend von diesem Zeitpunkt ist das Dossier spätestens zum 2. Januar 2019 vorzulegen.

3. Dem pharmazeutischen Unternehmer wird hiermit bis zum 1. Oktober 2018 eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angeboten.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews gefunden.

3.3 Systematische Reviews

Gwynn ME, DeRemer DL, 2018 [10].

The Emerging Role of PD-1/PD-L1–Targeting Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma

Fragestellung

To summarize and evaluate immunotherapy agents targeting programmed cell death protein-1 (PD-1) and programmed death ligand-1 (PD-L1) recently approved for the treatment of metastatic urothelial carcinomas (UC).

Methodik

Population:

bladder cancer

Intervention:

traditional chemotherapy or immunotherapeutic agents

Komparator:

Nicht spezifiziert

Endpunkt:

-

Recherche/Suchzeitraum:

A literature review was performed using PubMed (2012 to June 2017), the American Society of Clinical Oncology (ASCO) abstract databases (2012 to June 2017 annual meetings/symposia), American Association for Cancer Research symposia (2012 to June 2017), and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTER).

A search using clinicaltrials.gov was conducted to identify pertinent studies, and additional online searches were performed for guidelines and prescribing information. References cited in the identified studies, review articles, and guidelines were screened for inclusion.

English language phase I to III studies assessing PD-1 and PD-L1 in UC were incorporated.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk-of-bias assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

10

Charakteristika der Population:

Table 1. Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapies in Clinical Trials.

Agent	Trial	Dose	Population	n	ORR	Notable TRAE	Reference
Atezolizumab	<ul style="list-style-type: none"> Phase II IMvigor210 NCT02108652 	1200 mg IV q3 weeks	Metastatic UC with progression following PBCT	310	15% Overall; 18% in those with PD-L1 expression $\geq 1\%$; 26% in those with PD-L1 expression $\geq 5\%$	<ul style="list-style-type: none"> Fatigue (3.0%) Nausea (14%) Decreased appetite (12%) Pruritis (1.0%) 	29
Atezolizumab	<ul style="list-style-type: none"> Phase II IMvigor210 NCT02108652 	1200 mg IV q3 weeks	Previously untreated metastatic UC and ineligible to receive cisplatin	119	23% Overall; 25% in those with PD-L1 expression $\geq 1\%$; 28% in those with PD-L1 expression $\geq 5\%$	<ul style="list-style-type: none"> Fatigue (3.0%) Diarrhea (12%) Pruritis (1.1%) 	32
Avelumab	<ul style="list-style-type: none"> Phase Ib JAVELIN Solid tumor NCT01772004 	10 mg/kg IV q2 weeks	Metastatic UC that progressed after PBCT	249	17% Overall; 25% in those with PD-L1 $\geq 5\%$; 13% in those with PD-L1 $< 5\%$	<ul style="list-style-type: none"> Fatigue (41%) Infusion-related reactions (30%) Musculoskeletal pain (25%) 	38, 39
Durvalumab	<ul style="list-style-type: none"> Phase I/2 NCT 01693562 	10 mg/kg IV q2 weeks	Metastatic UC that progressed on or ineligible for previous therapy	191	18% Overall; 28% in those with high PD-L1 expression; 5% in those with low/tab sent PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> Nausea (24%) Fatigue (3.9%) Musculoskeletal pain (24%) Constipation (21%) Decreased appetite (19%) 	35, 37
Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> Phase II CheckMate 275 NCT02387996 	3 mg/kg IV q2 weeks	Metastatic UC with progression following PBCT	265	28% Overall; 24% in those with PD-L1 expression $\geq 1\%$; 16% in those with PD-L1 expression $< 1\%$	<ul style="list-style-type: none"> Fatigue (1.5%) Pruritis (9%) Decreased appetite (8%) Hypothyroidism (8%) 	41
Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> Phase III KEYNOTE-045 NCT02256436 	200 mg IV q3 weeks	Advanced UC with progression following PBCT	542	21% Pembrolizumab vs 11.4% chemotherapy ($p = 0.001$)	<ul style="list-style-type: none"> Fatigue (2.0%) Pruritis (1.4%) Nausea (11%) Diarrhea (9%) 	43, 44
Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> Phase II KEYNOTE-052 NCT02335424 	200 mg IV q3 weeks	Previously untreated unresectable or metastatic UC ineligible to receive cisplatin	370	29% Overall; 47% in those with PD-L1 $\geq 10\%$	<ul style="list-style-type: none"> Fatigue (14%) 	45

Abbreviations: IV, intravenous; ORR, objective response rate; PBCT, platinum-based chemotherapy; PD-1, programmed cell death protein-1; PD-L1, programmed death ligand-1; TRAE, treatment-related adverse events; UC, urothelial carcinoma.

29. 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*. 2016;387:1909-1920.
32. 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*. 2017;389:67-76.
35. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:3119-3125.
37. Hahn NM, Powles T, Massard C, et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):abstract 4525.
38. 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 1b study. *J Clin Oncol*. 2017;35:2117-2124.
39. Apolo AB, Ellerton JA, Infante JR, et al. Updated efficacy and safety of avelumab in metastatic urothelial carcinoma (mUC): pooled analysis from 2 cohorts of the phase 1b Javelin solid tumor study. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):abstract 4528.
41. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial.
43. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1015-1026.
44. Bajorin DF, De Wit R, Vaughn DJ, et al. Planned survival analysis from KEYNOTE-045: phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):abstract 4501.
45. 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*. 2017;35(suppl):abstract 4502.

Qualität der Studien:

Many of the studies evaluated in this review were openlabel, single-arm trials that have a high risk of selection, performance, and detection bias.

At the time of this review, the IMvigor211 phase III study has not been published to evaluate risk of bias. Thus, the only RCT that could be formally evaluated for bias in this review was the KEYNOTE-045. There was a lack of discussion on the generation of randomization sequence, which may lead to selection bias. Also, given the open-label design of the trial, the probability of performance and detection bias was high. The use of an external data and safety monitoring, which assessed efficacy and safety, may reduce these biases. Attrition bias was low; the primary reason for discontinuation of treatment in both arms was disease progression. Reporting bias was unclear; potential involvement of the sponsor in the study design and analysis was another potential bias identified.

Studienergebnisse:

Atezolizumab, avelumab, durvalumab, nivolumab, and pembrolizumab have demonstrated clinical efficacy with tolerable toxicities in patients with metastatic UC with disease progression following platinum-based chemotherapy. Anti-PD-1/PD-L1 therapies may provide overall survival advantage; these are currently being evaluated in ongoing phase 3 studies. Greater objective response rates seem to be observed in PD-L1-positive patients versus PD-L1-

negative patients, but methodologies in this assessment differ among clinical trials. The identification of biomarkers that provide greater insight into patients who positively respond to PD-1/ PD-L1 therapies are needed.

PD-L1 Inhibitors: Evaluation of Clinical Efficacy and Safety

Atezolizumab

Atezolizumab is a humanized monoclonal immunoglobulin-G1 (IgG1) antibody that targets PD-L1 found on TCs and tumor-infiltrating ICs.^{25,26} As an IgG1 isotype, atezolizumab has an engineered crystallizable fragment (Fc) domain modification designed to eliminate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). This was done to prevent any potential toxicity from ADCC-mediated lysis of ICs expressing PD-L1. Atezolizumab was granted accelerated approval by the FDA in May 2016 for patients with locally advanced or metastatic UC with disease progression during or following PBCT or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. In April 2017, it received an additional accelerated approval for patients not eligible to receive cisplatin-containing chemotherapy. Atezolizumab is also approved for use in metastatic non– small cell lung cancer.

Phase I studies of atezolizumab identified that a 15-mg/kg/dose, or fixed-dose equivalent of 1200 mg, administered every 3 weeks was sufficient in maintaining necessary concentrations to provide target saturation. Further pharmacokinetic simulations found no clinically meaningful

differences between the fixed versus weight-based dosing; therefore, a fixed dose of 1200 mg (equivalent to 15 mg/kg based on an average body weight of 80 kg) was selected for subsequent studies.

The IMvigor 210 trial was an open-label, multicenter, single-arm phase II study (n = 310) that evaluated the safety and efficacy of atezolizumab in patients with locally advanced or metastatic UC. Patients were enrolled in 2 cohorts: cohort 1 consisted of those who received no prior therapies and were ineligible for PBCT, and cohort 2 included patients who experienced disease progression following PBCT. Study participants received 1200 mg intravenous (IV) atezolizumab every 3 weeks on day 1 until loss of clinical benefit. Patient tumor samples were assessed for PD-1 expression with an investigational immunohistochemistry test. The PD-L1 tumor-infiltrating IC status was the percentage of PD-L1–positive ICs in the tumor microenvironment.

Patients were grouped according to percentage of PD-L1 expression as follows: IC0 (<1%), IC1 (1%-4%), and IC2/3 (≥5%). These groups were evenly matched in both cohorts. Rosenberg et al²⁹ reported the data from cohort 2. The primary objective for the study was objective response rate (ORR) according to RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) compared with a historical 10% responder rate. At primary analysis, the ORR was 15% (11-20; P =0.0058) for all patients, and for subgroups IC2/3, IC1/2/3, and IC0, the ORRs were 27%, 18%, and 8%, respectively. The median OS was 7.9 months for the entire cohort and was improved in the IC2/3 group (11.4 months) as compared with the IC1/2/3 and IC0 groups (8.8 and 6.5 months, respectively). Additionally, 11 of the 15 patients who experienced a complete response were in the IC2/3 group. Median progression-free survival (PFS) was comparable among all IC groups. With a higher ORR and median OS in the IC2/3 group, these results reinforce the correlation of PD-L1 expression with treatment response found in the phase I PCD4989g trial.³⁰ Interestingly, an exploratory translational analysis showed that the median mutational load was significantly increased in responders when compared with

nonresponders (12.4 vs 6.4 per megabase, $P < 0.0001$), supporting the association between mutational load and immunotherapy response. Additionally, greater responses to atezolizumab were associated with high expressions of chemokine ligand 9 (CXCL9; $P = 0.0057$) and 10 (CXCL10; $P = 0.0079$) as well as tumors with high CD8+ infiltration ($P = 0.0265$).^{29,31} Balar et al³² reported results from the cisplatin-ineligible study (cohort 1). The primary endpoint was ORR according to RECIST criteria and was 23% in all patients. Unlike cohort 2, ORR was similar across all subgroups (28%, 24%, and 21% for IC2/3, IC1/2/3, and IC0, respectively), and median OS was lower in the IC2/3 patients as compared with IC0/1 patients (12.3 vs 19.1 months, respectively). Larger studies will need to confirm the OS results seen in both cohorts of the IMvigor 210 study because it was not adequately powered for that endpoint. Ongoing phase 3 studies (IMvigor211 and IMvigor130) will continue to evaluate clinical response in relation to PD-L1 expression as well as mutational load. The IMvigor 211 trial included 931 patients with previously treated metastatic UC who progressed on or after PBCT and was intended to confirm the results seen in the IMvigor 210 study. However, a recently released report indicated that atezolizumab failed to meet the primary endpoint of improvement in OS.³³ Full results from the study are expected to be presented later this year.

Atezolizumab seems to have a more favorable safety profile compared with chemotherapy; this is encouraging when considering that many patients with metastatic disease decide against receiving second-line treatment due to toxicity concerns.³⁴ In cohort 2 of the IMvigor210 study, 69% of the 310 patients experienced any grade treatment-related adverse event (TRAE), 11% had grade 3/4, with fatigue being most common. The incidence of immunemediated adverse events (imAEs) was low (7%) and included pneumonitis, increased hepatic transaminases, rash, and dyspnea; however, 15 of the 23 patients (65%) who experienced an imAE had grade 3/4 events. Also, 11 patients (4%) withdrew treatment because of TRAEs, and 22% required treatment with systemic steroids.²⁹ Rates of TRAEs were similar in cohort 1 of the IMvigor210 study; however, 1 patient died from sepsis, which was determined to be treatment related. Of the 12% of imAEs, 7% were grade 3/4; systemic steroids were necessitated in 36 (30%) patients.³²

Pembrolizumab

Pembrolizumab is a humanized monoclonal IgG4, which is FDA approved in advanced melanoma, advanced non-small-cell lung cancer, recurrent head and neck squamous cell cancer, classical Hodgkin lymphoma, and UC. Recently, pembrolizumab was granted accelerated approval for the treatment of patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high or mismatch repair deficient solid tumors who have progressed on previous treatment.

To date, pembrolizumab is the only PD-1/PD-L1 agent that has received full FDA approval for patients with locally advanced or metastatic UC with disease progression following PBCT or within 12 months of adjuvant or neoadjuvant PBC. This was granted on May 18, 2017, along with accelerated approval for use in cisplatin-ineligible patients.¹¹ The KEYNOTE-045 was an open-label, international, nonblinded, phase 3 trial, which randomized 542 patients to pembrolizumab (200 mg IV every 3 weeks) or investigator's choice of chemotherapy that consisted of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in patients with metastatic UC who progressed after PBCT. Treatment was continued until disease progression according to RECIST or unacceptable toxicity. The primary endpoints were both OS and PFS. A total of 164 patients had PD-L1 expression $\geq 10\%$ (pembrolizumab, $n = 74$; chemotherapy, $n = 90$) that was

defined using a PD-L1 combined positive score (CPS), which consists of TCs and ICs. The median OS in the whole study population was significantly improved in the pembrolizumab cohort (10.3 vs 7.4 months; HR = 0.70; P < 0.001).

45. 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. 2017;35(suppl):abstract 4502.

Specifically in those patients who had tumor PD-L1 expression $\geq 10\%$, OS favored the pembrolizumab cohort as well (8 vs 5.2 months; HR = 0.57; P = 0.005). However, pembrolizumab demonstrated a modest benefit over chemotherapy in patients with PD-L1 <1% but lacked statistical significance. Whereas median PFS for all patients was similar between the pembrolizumab and chemotherapy groups (2.1 vs 3.3 months), the ORR was nearly doubled in those receiving pembrolizumab (21.1% vs 11.0%). Furthermore, this response continued for ≥ 12 months in 69% of patients in the pembrolizumab group and only 36% in the chemotherapy group.^{43,44}

The open-label, multicenter, phase II KEYNOTE-052 trial investigated pembrolizumab as a frontline treatment in platinum-ineligible patients. The study (n = 370) evaluated pembrolizumab (200 mg IV every 3 weeks) for safety and efficacy in PBCT-ineligible patients (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status >2, creatinine clearance <60 mL/min, \geq grade 2 neuropathy, New York Heart Association class III heart failure). The median age of the study population was 75 years (13% ≥ 85 years). Preliminary data were presented at the 2017 ASCO Annual Meeting. The primary objective of the study was ORR in all patients and in PD-L1+ patients by CPS. With a median 8-month follow-up, the ORR was 24% in all patients and was improved in patients with CPS $\geq 10\%$ (47%). The median duration of response has not been reached (range =1+ to 18+ months).⁴⁵ Given the estimation that approximately 30% to 50% of patients with advanced UC may not be candidates for PBCT, pembrolizumab may represent a treatment paradigm shift in this vulnerable patient population, providing antitumor activity with a tolerable adverse event profile.

Overall grade 3/4 TRAEs in the KEYNOTE-045 trial were more common in the chemotherapy arm (49.8% vs 16.5%). Typical chemotherapy-associated TRAEs were identified in >90% of patients, which consisted of anemia, neutropenia, alopecia, fatigue, and peripheral neuropathy.

Pembrolizumab-associated toxicities were identified in 61.3% of patients and most commonly were pruritis, fatigue, and nausea. The treatment-related discontinuation rate was more common in the chemotherapy arm (11% vs 5.6%). The incidence of imAEs was 16.9%; pneumonitis, colitis, and nephritis were the most frequent grade $\frac{3}{4}$ imAEs. In both treatment groups, 4 patients died as a result of TRAEs. In the pembrolizumab arm, these included pneumonitis (n = 1), urinary tract obstruction (n = 1), malignant neoplasm progression (n = 1), and 1 unspecified case (n =1).⁴³ The toxicity profile in the predominantly elderly population of the KEYNOTE-052 study was similar to the KEYNOTE-045; 65% experienced any grade TRAE, with of metrics and procedures for defining PD-L1 status could be helpful in optimizing decisions for immunotherapy treatment.

43. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2017;376:1015-1026.

Pembrolizumab is currently the only available agent with mature phase III data demonstrating improved OS as well as a more favorable toxicity profile compared with chemotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Treatment options for metastatic UC have expanded to include PD-1/PD-L1 therapies. These agents should be strongly considered as second-line therapy over single-agent chemotherapy for patients who fail or progress after platinum-based treatment.

Kommentare zum Review

Hier dargestellt werden lediglich die Ergebnisse des Reviews für in Deutschland aktuell zugelassene Wirkstoffe.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2016 [12].

S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 1.1, Stand 11.2016

Fragestellung

Ein spezifischer Schwerpunkt liegt auf einer standardisierteren Diagnostik und Therapie beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom sowie bei Tumorerkrankungen mit einer Fernmetastasierung. Ein besonderer Fokus liegt insbesondere in der Tumornachsorge und Rehabilitation, da bisher nur sehr fragmentierte Empfehlungen im deutschsprachigen Raum vorliegen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- De-Novo-Recherche: Recherche der relevanten Literatur mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche in allen relevanten Datenbanken und Aufarbeitung der Evidenz in einem Evidenzbericht. Vergabe dieser ressourcenintensiven Bearbeitung an externe Anbieter
 - Leitlinienadaptation: Adaptation von Leitlinien nach methodischer Bewertung und Feststellung der Adaptionmöglichkeit mit Hilfe des AGREE II Instruments
 - Systematische Literaturrecherche: systematische Recherche relevanter Literatur in Medline via PubMed
 - Expertenkonsens: Selektive Recherche von Literatur ("Handsuche").
 - Konsensusprozess und externes Stellungnahmeverfahren wurden durchgeführt
- ausführlicher Methodenreport vorhanden

Recherche/Suchzeitraum:

Die Suche umfasst den Zeitraum vom 01. Januar 2009 bis zum 09./10. Mai 2012 und Dokumente in deutscher und englischer Sprache. Bezüglich der relevanten Patientengruppen erfolgte eine Einschränkung auf erwachsene Patienten.

LoE

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

GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Sonstige methodische Hinweise

Diese S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung, jedoch spätestens bis September 2021 gültig. Es erfolgt eine kontinuierliche Überprüfung der Aktualität. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen. Bei dringendem Änderungsbedarf, z.B. durch Ergebnisse relevanter Studien oder Warnhinweise, können kurzfristige und nur Teilbereiche betreffende Aktualisierungen in Form von Amendments durchgeführt werden.

Empfehlungen

9.5. 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: [944, 945]
	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, 931, 946]
	Konsens

9.13.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1-	Eine Dosisintensivierung und Intervallverkürzung von Gemcitabin/Cisplatin bringt keinen Zugewinn an Effektivität.
	Primärrecherche: [947]
	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: [927]
	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

9.6. 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: [951]
	Starker Konsens

9.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	<p>Ausgewählte Patienten mit gutem EGO-Performance Status (0-1), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 40-60 ml/min) und ohne weitere Komorbiditäten können mit Cisplatin in aufgeteilten Dosen behandelt werden.</p>
Level of Evidence 3	Primärrecherche: [952-955]
	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 EGO-C-Performance Status (0-1) haben, sollten mit Gemcitabin/Carboplatin behandelt werden.
Level of Evidence 1+	Primärrecherche: [934, 956, 957]
	Konsens

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen EGO-C-Performance Status ≥ 2 haben, können mit einer Monochemotherapie behandelt werden.
Level of Evidence 1+	Primärrecherche: [934, 957]
	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: [934, 956, 958-978]
	Konsens

934. 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, 2012. 30(2): p. 191-9.

956. Culine, S., et al., Gemcitabine or gemcitabine plus oxaliplatin in the first-line treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium unfit for cisplatin-based chemotherapy: a randomized phase 2 study of the French Genitourinary Tumor Group (GETUG V01). Eur Urol, 2011. 60(6): p. 1251-7.

957. 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. 27(33): p. 5634-9.

Eine cisplatinhaltige Kombinations-Chemotherapie ist die Standard-Chemotherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms (UC). Dies basiert auf randomisierten Phase-III-Studien [927, 929-931, 946, 980]. Das mediane Gesamtüberleben (OS) liegt hier zwischen 12 und 16 Monaten. Die objektiven Ansprechraten mit Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC, high-dose [HD]-MVAC) sowie Gemcitabin und Cisplatin (GC) liegen um 50%, die Raten der Langzeitremissionen jedoch nur zwischen 15 und 20% [4].

927. 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. 30(10): p. 1107-13.

929. Loehrer, P.J., Sr., et al., A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*, 1992. 10(7): p. 1066-73.
930. 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. 18(17): p. 3068-77.
931. Sternberg, C.N., 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(10): p. 2638-46.
946. Sternberg, C.N., 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. 42(1): p. 50-4.
980. Logothetis, C.J., et al., Escalated therapy for refractory urothelial tumors: methotrexate-vinblastine-doxorubicin-cisplatin plus unglycosylated recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Natl Cancer Inst*, 1990. 82(8): p. 667-72.
981. Dash, A., et al., Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*, 2006. 107(3): p. 506-13.

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: [956, 979]
	Starker Konsens

Eine cisplatinhaltige Kombinations-Chemotherapie ist die Standard-Chemotherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms (UC). Dies basiert auf randomisierten Phase-III-Studien [927, 929-931, 946, 980]. Das mediane Gesamtüberleben (OS) liegt hier zwischen 12 und 16 Monaten. Die objektiven Ansprechraten mit Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC, high-dose [HD]-MVAC) sowie Gemcitabin und Cisplatin (GC) liegen um 50%, die Raten der Langzeitremissionen jedoch nur zwischen 15 und 20% [4].

30-50% der UC Patienten erfüllen die Kriterien für den Erhalt von Cisplatin nicht [981]. Gründe sind die Häufigkeit von Komorbiditäten in dieser Patientengruppe, bedingt durch Raucheranamnese, Alter und Probleme im Hamtraktbereich.

In einem internationalen Konsensus von Experten wurden die in Tabelle 29 aufgeführten Kriterien beschrieben, die Patienten mit UC als "nicht fit" für cisplatinhaltige Chemotherapie definieren [950, 951].

950. Galsky, M.D., et al., Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*, 2012. 23(2): p. 406-10.

951. Galsky, M.D., et al., Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29(17): p. 2432-8.

4. 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. 23(21): p. 4602-8.

Einige kleinere Studien untersuchten alternative Cisplatin-Regime auch für Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR \geq 40$ mL/min). Insbesondere kamen aufgeteilte Dosen mit 20-35mg/m² in mehreren Teilgaben pro Zyklus zur Anwendung [952-955]. Für die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen liegen keine klaren Daten und Zahlen vor, sodass dazu auch keine eindeutige Antwort gegeben werden kann. Die Frage wurde nicht isoliert studiert. Als Anhaltspunkt können Studienprotokolle und die angestrebte Anzahl von Zyklen herangezogen werden sowie die tatsächlich in den Studien verabreichte Zyklusanzahl. In den meisten Studien wurden 6 Zyklen projektiert. Seltener war der Studienplan, bis zur Progression oder kompletten Remission plus 2 Konsolidierungszyklen zu behandeln. In 26 Studien (28 Therapiearmen) mit Kombinations- oder Monotherapien wurden zwischen 2 und 17 Zyklen verabreicht (mediane Zykluszahl 5) (siehe Tabelle 32).

Tabelle 29: 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

932. Bellmunt, J., et al., Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2014. 25 Suppl 3: p. iii40-8.

Für Patienten, die "nicht fit" für Cisplatin sind, wurde bisher noch keine Standardtherapie definiert.

Es liegen zwei randomisierte Studien zur Behandlung dieser Patientengruppe vor [934, 956, 957]. 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 [934].

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 [934]. 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].

Die zweite kleine randomisierte Phase II Studie von Culine verglich Gemcitabin (Gem) Monotherapie mit Gem und Oxaliplatin (GemOx) [956]. Die Studie konnte wegen mangelhafter Aktivität im Kombinationsarm keinen Therapiestandard gegenüber der Monotherapie etablieren. Insgesamt liegen mehrere kleine einarmige Phase II Studien für die sogenannte Cisplatin "nicht fitte" Patientengruppe vor mit sehr unterschiedlichen Einschlusskriterien. Dies macht auch den Vergleich zwischen den Studien schwierig. Insgesamt stehen eine eingeschränkte Nierenfunktion, Einzelniere und ein PS von > 1 als hauptsächliche Kriterien für die Auswahl einer nicht cisplatinhaltigen Chemotherapie im Vordergrund.

Widersprüchliche Ergebnisse zur Kombination von Gemcitabin und Oxaliplatin in kleinen einarmigen Phase II Studien lassen keine Empfehlung zu [956, 993].

9.7. Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom

9.7.2. Monosubstanzen, Substanzkombinationen und Anzahl der Therapiezyklen

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 mit Gemcitabin/Paclitaxel sollen Patienten keine Erhaltungstherapie bis zum weiteren Tumorprogress erhalten.
Level of Evidence	Primärrecherche: [1002]
2+	
	Starker Konsens

9.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, sollten als Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin erhalten.
Level of Evidence	Primärrecherche: [996, 997]
1-	
	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: [1002-1004]
	Starker Konsens

Vinflunin zeigte als bislang einzige Substanz in einer Phase III-Studie zur Zweitlinientherapie nach platinhaltiger Erstlinientherapie einen signifikanten Überlebensvorteil verglichen mit „best supportive care“ (BSC). In der Studie wurden insgesamt 370 Patienten behandelt. Davon erhielten 253 Patienten Vinflunin in Kombination mit BSC, 117 Patienten wurden einer alleinigen BSC zugeführt. Insgesamt waren die beiden Behandlungsarme ausgeglichen. Obwohl die Differenz zwischen den erzielten Gesamtüberleben der beiden Behandlungsgruppen in der zu behandelnden Patientenpopulation (Intention to treat population; ITT) mehr als zwei Monate betrug, war dies nicht statistisch signifikant. In der auswertbaren Patientenpopulation (n=357) dagegen wiesen Patienten, die Vinflunin/BSC erhielten, ein signifikant längeres Gesamtüberleben von 6,9 Monaten im Vergleich zu 4,3 Monaten im Kontrollarm auf (p= 0,04). Das Risiko zu versterben konnte in dieser Patientenpopulation mit Vinflunin um 22% gesenkt werden (HR 0,78; 95% KI 0,61- 0,99). Zudem war die zusätzliche Behandlung mit Vinflunin in allen sekundären Endpunkten einer alleinigen BSC überlegen: So betrug die Gesamtansprechrate (ORR) 8,6% vs. 0% (p=0,006), der Anteil der Krankheitskontrolle (disease control rate) 41,8% vs. 24,8% (p=0,002) und das progressionsfreie Überleben (PFS) 3,0 vs. 1,5 Monate (p=0,001). Die häufigsten Grad 3/4 Nebenwirkungen der Vinflunin-Therapie umfassten Neutropenien (50%), febrile Neutropenien (6%), Anämie (19%), Fatigue (19%) und Obstipation (16%). Ein Rückgang der Lebensqualität war unter Vinflunin nicht zu verzeichnen (p=0,66). Im Gegenteil zeigte sich in Woche 18 eine positive Entwicklung der Punktzahl für globalen Gesundheitsstatus, wohingegen in der BSC-Gruppe ein kontinuierlicher Rückgang zu verzeichnen war [996, 997].

996. 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*, 2009. 27(27): p. 4454-61.

997. Bellmunt, J., et al., Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol*, 2013. 24(6): p. 1466-72

Ausblick Zweitlinientherapie:

Laufende Studien zu Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab, Avelumab und Durvalumab werden Aufschluss darüber geben, inwieweit eine PD-L1-bzw. PD1 gerichtete Immuntherapie in der Zweitlinie bzgl. Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber den konventionellen Chemotherapeutika einzuordnen ist und ob die Wirksamkeit dieser

vielversprechenden Therapie von einer ausreichenden PD-L1/PD-1-Expression auf Tumorzellen oder tumorinfiltrierenden Immunzellen abhängt.

National Collaborating Centre for Cancer - Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence., 2015 [13].

Bladder cancer: diagnosis and management

Fragestellung

The scope was drafted by the GDG Chair and Lead Clinician and staff at the NCC-C in accordance with processes established by NICE (NICE 2012). The purpose of the scope was to:

- set the boundaries of the development work and provide a clear framework to enable work to stay within the priorities agreed by NICE and the NCC-C
- inform professionals and the public about the expected content of the guideline
- provide an overview of the population and healthcare settings the guideline would include and exclude
- specify the key clinical issues that will be covered by the guideline
- inform the development of the clinical questions and search strategies

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR werden durch Formulierungen wiedergegeben
- The basic steps in the process of developing this guideline:

using the remit, define the scope which sets the inclusion/exclusion criteria of the guideline

- forming the GDG
- developing clinical questions
- identifying the health economic priorities
- developing the review protocol
- systematically searching for the evidence
- critically appraising the evidence
- incorporating health economic evidence
- distilling and synthesising the evidence and writing recommendations
- agreeing the recommendations
- structuring and writing the guideline
- consultation and validation

Recherche/Suchzeitraum:

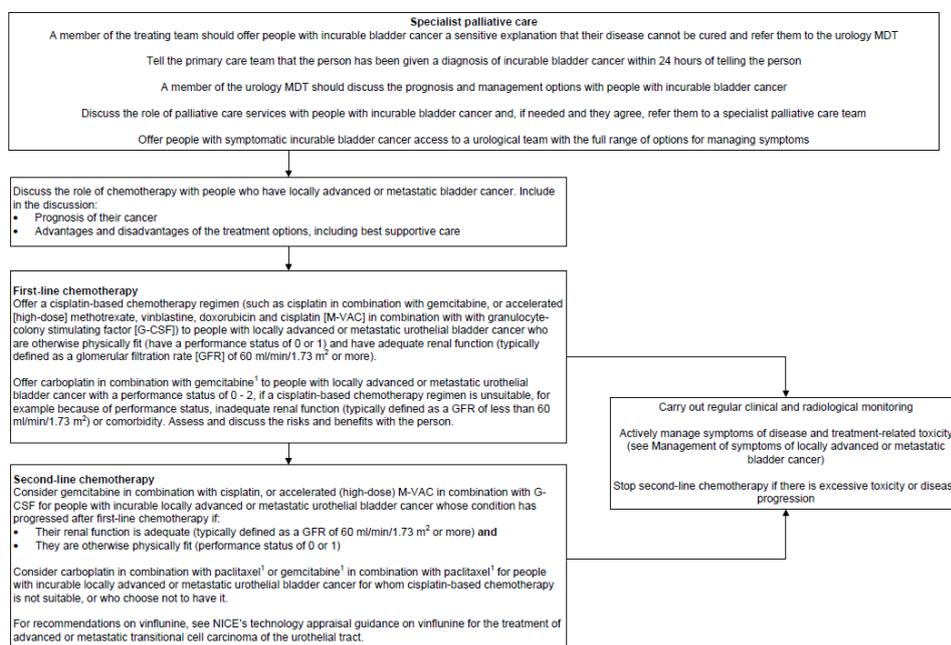
The Cochrane Library, Medline and Premedline (1946 onwards), Excerpta Medica (Embase) (1974 onwards), Web of Science (1899 onwards) and Social Sciences Citation Index (1956 onwards), Cinahl (1937 onwards), Allied & Complementary Medicine (AMED) (1985 onwards), and Psychinfo (1806 onwards) were searched in June 2014

Wording of the recommendations

- ‘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.

Empfehlungen

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

Managing locally advanced or metastatic bladder cancer

Chemotherapy in ‘unfit’ patients

Moderate quality evidence for overall survival and progression-free survival was provided by one phase III RCT (238 participants) comparing Gemcitabine & Carboplatin (GCarbo) with Methotrexate & Carboplatin & Vinblastine (M-CAVI) (De Santis et al., 2012) in patients unfit for cisplatin-based therapy. After a median of 4.5 years follow-up there were no differences in overall survival (HR 0.94, 95% CI 0.72 to 1.02) and progression-free survival (HR 1.04, 0.8 to 1.35) between the two treatments. GCarbo produced a lower rate of severe acute toxicity than M-CAVI (9% vs. 21%). There were no differences between treatments for changes in health-related quality of life from baseline to end of cycle 2, although mean scores were not reported and there was less than 50% response rate after the baseline assessment.

Table 112: **GRADE evidence profile: What is the optimal first-line chemotherapy regimen for patients with incurable locally advanced or metastatic bladder cancer? Comparison: Gemcitabine & Carboplatin (GCarbo) versus Methotrexate, Carboplatin & Vinblastine (M-CAVI) in patients unfit for cisplatin**

Quality assessment							Summary of findings				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality
							GCarbo	M-CAVI	Relative (95% CI)	Absolute	
Overall survival (mortality rate, follow-up median 4.5 years, maximum 7.8 years)											
1 ¹	randomised trials	none	none	none	serious ²	none	110/119 (92.4%)	108/119 (90.8%)	HR 0.94 (0.72 to 1.02)	Median OS, 9.3 vs. 8.1 mo	MODERATE
Progression-free survival (progression or death rate, follow-up median 4.5 years, maximum 7.8 years)											
1 ¹	randomised trials	none	none	none	serious ²	none	115/119 (96.6%)	113/119 (95%)	HR 1.04 (0.8 to 1.35)	Median PFS, 5.8 vs. 4.2 mo	MODERATE
Severe Acute Toxicity (SAT) (follow-up median 4.5 years; NCI-Common Toxicity Criteria)											
1 ¹	randomised trials	none	none	none	serious ²	none	11/118 (9.3%)	25/118 (21.2%)	RR 0.44 (0.23 to 0.85)	119 fewer per 1000 (from 32 fewer to 163 fewer)	MODERATE
Treatment-related mortality (follow-up median 4.5 years)											
1 ¹	randomised trials	none	none	none	Serious ³	none	3/119 (2.5%)	4/119 (3.4%)	RR 0.75 (0.17 to 3.28)	8 fewer per 1000 (from 28 fewer to 77 more)	MODERATE
Health-related quality of life (measured with: EORTC Quality of life questionnaire C30, measured until end of treatment; Better indicated by higher values)											
1 ¹	randomised trials	none	none	none	Serious ⁴	none	0	0	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ⁵	MODERATE

¹ De Santis et al. (2012); ² Low number of events limit precision; ³ Wide confidence intervals and low number of events suggest imprecise results; ⁴ Low compliance (90% at baseline and less than 50% afterward) limits the precision of this outcome. Mean scores for each arm across time not reported; ⁵ Authors state there were no differences between the two treatment arms for changes in primary scale global health status/QoL from baseline to end of cycle 2.

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.

Alberta Health Services, 2013 [1].

Muscle invasive and locally advanced/ metastatic bladder cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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.

Fragestellung: What is the appropriate stage-specific treatment (i.e., surgery, systemic therapy, radiotherapy) for patients with bladder cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The objective of this guideline is to provide physicians with the latest, evidence-based, management strategies for bladder cancer in Alberta.

Recherche/Suchzeitraum:

- 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.)

LoE

Keine Angabe

GoR

Keine Angabe

Empfehlungen

Management of Advanced Unresectable or Metastatic Disease (T4b, N1-3, M1)

Unresectable metastatic disease (T4b, N1-3, M1) should be treated primarily with systemic chemotherapy. Cisplatin in combination with gemcitabine (six cycles) is the standard regimen; 18,66-68 however, if clinically indicated, carboplatin can be substituted for cisplatin. 69,70 Single agent gemcitabine can be considered for poor performance status patients who are not eligible for platinum-based chemotherapy. MVAC has also been investigated. 71-74 For patients with good performance status, paclitaxel in combination with a platinum agent can be considered for second line therapy. 75-83 The EORTC 30987 trial compared cisplatin/gemcitabine combination therapy with or without paclitaxel in 513 patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. Median overall survival was longer in the paclitaxel group (15.9 months vs. 11.9 months; HR 0.80; p=.025); however progression-free survival was not different (8.3 months vs. 7.6 months (HR 0.87; p=.113). 84 Although both treatments were well tolerated, there was more thrombocytopenia and bleeding on cisplatin/gemcitabine regimen than the paclitaxel combination.

(11.4% vs. 6.8%; p=.05) and more febrile neutropenia on the paclitaxel combination than the cisplatin/gemcitabine regimen (13.2% vs. 4.3%; p<.001). 84

Radiotherapy alone or in combination with a platinum can be considered for palliation or to reduce the risk of local recurrence. 18 In patients who fail first-line platinum-based combination chemotherapy within six months, CMV (cisplatin, methotrexate, vinblastine) or MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin) can be considered. 70-73 Patients with urothelial carcinoma (n=255) who were treated with combination chemotherapy (e.g. MVAC) every 28 days (versus cisplatin alone) experienced superior overall survival (6.8 vs. 1.6%; P=.00015); however, only 3.7% of patients treated with MVAC were alive and continuously disease-free at six years follow-up. 72 A phase III randomized controlled trial (AUO AB 20/99) comparing short-term gemcitabine and paclitaxel (GP) with long-term GP in patients with metastatic disease who had failed 1st line treatment with cisplatin-based chemotherapy found no difference in median overall survival (7.8 months vs. 8.0 months, respectively) or progression-free survival (4.0 months vs. 3.1 months, respectively). However, severe grade III/IV anemia was less in the short-term group (6.7% vs. 26.7%; p=.011). 85 Failures that occur after six months may be treated with the original regimen, CMV or MVAC, or a platinum-paclitaxel combination.

Witjes JA et al., 2018 [15].

European Association of Urology (EAU)

EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The European Association of Urology (EAU) Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (MIBC) Guidelines are updated yearly and provides information to optimise diagnosis, treatment, and follow-up of this patient population.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The EAU published its first guidelines on bladder cancer in 2000. This document covered both superficial (non-muscle-invasive) bladder cancer and MIBC. Since these conditions require different treatment strategies, it was decided to give each condition its own guidelines, resulting in the first publication of the MIBC Guidelines in 2004. This 2018 document presents a limited update of the 2017 version.

Recherche/Suchzeitraum:

A comprehensive literature search, covering all sections of the MIBC Guidelines, was performed. The search was limited to English-language publications excluding conference abstracts. Databases searched included Medline, Embase, and the Cochrane Libraries between April 1, 2014, and July 21, 2015. A total of 2770 unique records were identified, retrieved, and screened for relevance to change or augment the 2015 guidelines.

LoE /GoR

Search results were reviewed and discussed by the panel members and an expert external consultant, and finally used to provide levels of evidence (LEs) and grades of recommendation (GRs) according to a classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence [1]. The link between LE and GR is not always linear.

Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie (z.B. fehlende Dokumentation des Konsentierungsprozesses, nicht dargelegte Verknüpfungsregeln von Evidenz und Empfehlungen), wurde aufgrund der insgesamt geringen Evidenzlage deshalb hier ausnahmsweise aufgenommen.

Die Leitlinie in der Fassung von 2018 ist nur online im Internet verfügbar.

Empfehlungen

7.8.11. Summary of evidence and guidelines for metastatic disease

Summary of evidence	LE
In a first-line setting, performance status (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 (UC).	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 in selected patients.	3
Zoledronic acid and denosumab have been approved for all cancer types including UC, because they reduce and delay skeletal related events in metastatic bone disease.	1b
PD-L1 inhibitor atezolizumab has been FDA approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase-II trial.	2a
PD-1 inhibitor pembrolizumab has been approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase-III trial.	1b
PD-1 inhibitor nivolumab has been approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase-II trial.	2a
PD-1 inhibitor pembrolizumab has been approved for patients with advanced or metastatic urothelial cancer ineligible for cisplatin-based first-line chemotherapy based on the results of a phase-II trial.	2a
PD-L1 inhibitor atezolizumab has been approved for patients with advanced or metastatic urothelial cancer ineligible for cisplatin-based first-line chemotherapy based on the results of a phase-II trial.	2a

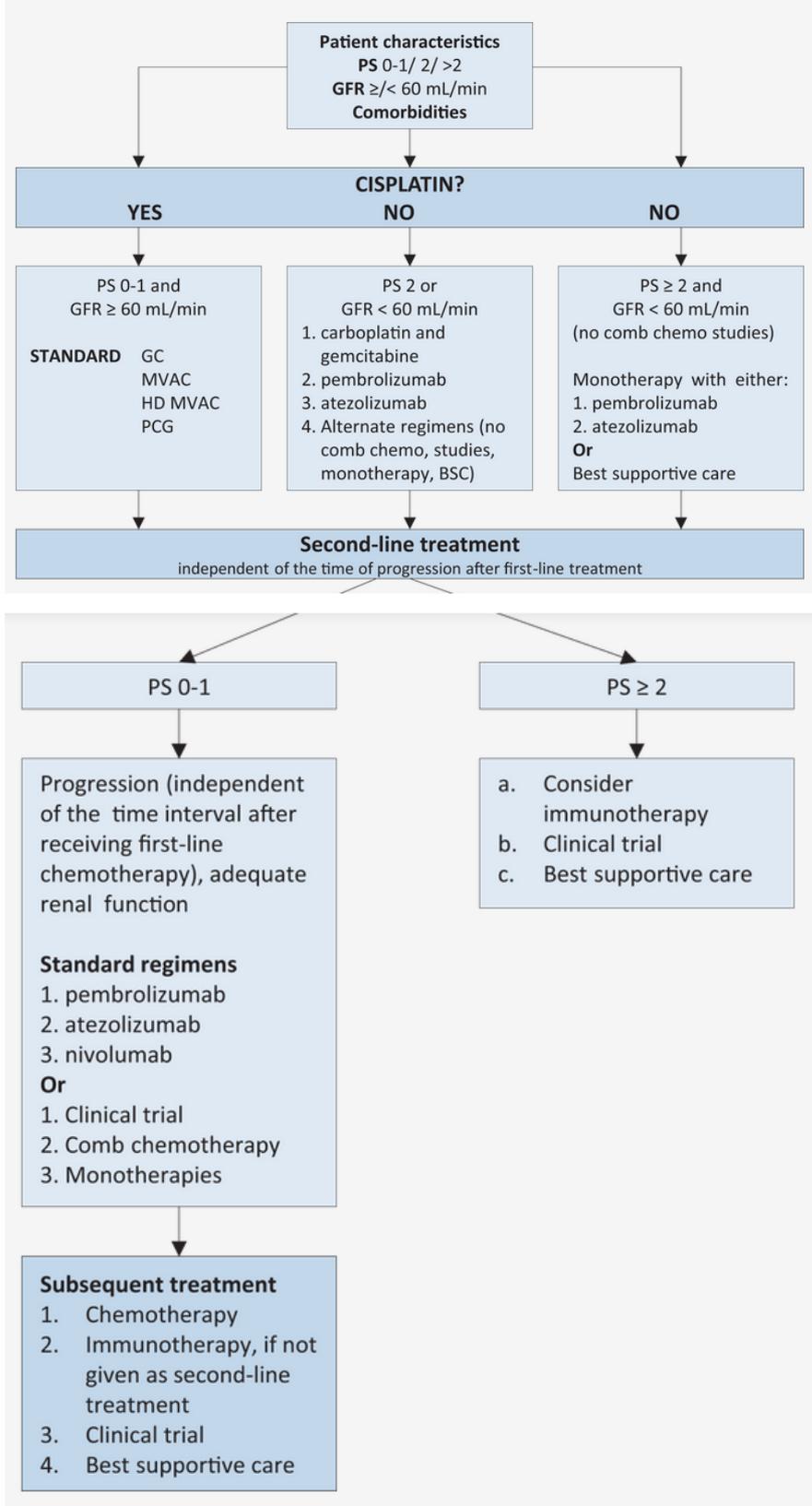
Recommendations	Strength rating
First-line treatment for fit patients	
Use cisplatin-containing combination chemotherapy with GC, MVAC, preferably with G-CSF, HD-MVAC with G-CSF or PCG.	Strong
Do not use carboplatin and non-platinum combination chemotherapy.	Strong
First-line treatment in patients ineligible (unfit) for cisplatin:	
Use checkpoint inhibitors pembrolizumab or atezolizumab.	Strong
Use carboplatin combination chemotherapy.	Weak
Second-line treatment:	
Offer checkpoint inhibitors pembrolizumab or atezolizumab to patients progressing during or after platinum-based combination chemotherapy for metastatic disease. Alternatively, offer treatment within a clinical trial setting.	Strong
Offer checkpoint inhibitor nivolumab to patients progressing during or after platinum-based combination chemotherapy for metastatic disease. Alternatively, offer treatment within a clinical trial setting.	Strong
Offer zoledronic acid or denosumab to treat bone metastases.	Weak
Second-line treatment:	
Only offer vinflunine to patients for metastatic disease as second-line treatment if immunotherapy or combination chemotherapy is not feasible. Alternatively, offer vinflunine as subsequent treatment line, or offer treatment within a clinical trial setting or best supportive care.	Weak

GC=gemcitabine plus cisplatin; G-CSF=granulocyte colony-stimulating factor; HD-MVAC=high-dose

7.8.12.1.Recommendation for the use of biomarkers

Recommendation	Strength rating
Do not use biomarkers in daily clinical practice since they have no impact on predicting outcome, treatment decisions, or monitoring therapy in muscle-invasive bladder cancer.	Strong

Figure 7.2: Flow chart for the management of metastatic urothelial cancer



7.8.6. Chemotherapy in patients unfit for cisplatin

Up to 50% of patients are ineligible for cisplatin-containing chemotherapy [458]. The first randomised phase II/III trial in this setting was conducted by the EORTC and compared methotrexate/carboplatin/vinblastine (M-CAVI) and carboplatin/gemcitabine (GemCarbo) in patients unfit for cisplatin. Both regimens were active. Severe acute toxicity (SAT) was 13.6% in patients treated with GemCarbo vs. 23% with M-CAVI, while the ORR was 42% for GemCarbo and 30% for M-CAVI. Further analysis showed that in patients with PS 2 and impaired renal function, combination chemotherapy provided limited benefit [456]. The ORR and SAT were both 26% for the former group, and 20% and 24%, respectively, for the latter group [456]. Phase III data have confirmed these results [448].

A recently published randomised, multinational phase-II trial (JASINT1) assessed the efficacy and tolerability profile of two vinflunine-based regimens (vinflunine-gemcitabine vs. vinflunine-carboplatin). Both regimens showed equal ORR and OS with less haematologic toxicity for the combination vinflunine-gemcitabine [481].

458. Galsky, M.D., et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2432.

456. 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. 27: 5634.

448. 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*, 2012. 30: 191.

481. De Santis, M., et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol*, 2016. 27: 449.

7.8.10. Role of immunotherapy

Immunomodulatory therapies using checkpoint inhibition, particularly with antibodies directed against the programmed cell death-1 (PD-1) protein, its ligand (PD-L1) or the cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)-pathway have shown significant anti-tumour activity with tolerable safety profiles and durable responses in patients with locally advanced and metastatic UC. Trials currently investigate immunotherapy agents; either as monotherapy or in combination with other immune-enhancing agents in a first-line or subsequent management setting. Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, and durvalumab have demonstrated similar efficacy in patients progressing during, or after, standard platinum-based chemotherapy.

7.8.10.1. First-line immunotherapy for patients not eligible for standard cisplatin chemotherapy

A phase-II trial assessed the PD-1 inhibitor pembrolizumab in 370 patients with advanced or metastatic UC ineligible for cisplatin, showing an ORR of 29% and CR in 7% of patients [513]. With the PD-L1 inhibitor atezolizumab, a second agent was evaluated in this patient population. A two-cohort phase-II trial (n=119) included patients unfit for cisplatin (cohort 1). The ORR was 29%; 9% of patients presented with a CR and median OS was 15.9 months [514].

The toxicity profile was favourable for pembrolizumab as well as for atezolizumab. Since 2017 both drugs are U.S. Food and Drug Administration (FDA) and EMA approved for first-line treatment in cisplatin-ineligible patients.

513.O'Donnell, P.H., et al. Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. J Clin Oncol 2015. 33: 296.

514.Balar, A.V., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet, 2017. 389: 67.

1.4.2.Summary of changes

7.8.11 Summary of evidence and guidelines for metastatic disease

Summary of evidence	LE
PD-1 inhibitor pembrolizumab has been approved for patients that have progressed during, or after, previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase-III trial.	1b
PD-1 inhibitor nivolumab has been approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase-II trial.	2a
PD-1 inhibitor pembrolizumab has been approved for patients with advanced or metastatic urothelial cancer ineligible for cisplatin-based first-line chemotherapy based on the results of a phase-II trial.	2a
PD-L1 inhibitor atezolizumab has been approved for patients with advanced or metastatic urothelial cancer ineligible for cisplatin-based first-line chemotherapy based on the results of a phase-II trial.	2a

Recommendations	Strength rating
First-line treatment in patients ineligible (unfit) for cisplatin:	
Use checkpoint inhibitors pembrolizumab or atezolizumab.	Strong
Use carboplatin combination chemotherapy.	Weak
Second-line treatment	
Offer checkpoint inhibitors pembrolizumab or atezolizumab to patients progressing during, or after, platinum-based combination chemotherapy for metastatic disease. Alternatively, offer treatment within a clinical trial setting.	Strong
Offer checkpoint inhibitor nivolumab to patients progressing during or after platinum-based combination chemotherapy for metastatic disease. Alternatively, offer treatment within a clinical trial setting.	Strong
Subsequent treatment	
Only offer vinflunine to patients for metastatic disease as second-line treatment if immunotherapy or combination chemotherapy is not feasible. Alternatively, offer vinflunine as subsequent treatment line, or offer treatment within a clinical trial setting or best supportive care.	Weak

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2018 [14].

NCCN clinical practice guidelines in oncology: Bladder cancer, Version 5.2018 – July 3, 2018

Leitlinienorganisation/Fragestellung**Methodik**

- Grundlage der Leitlinie
- Leitlinien-Update von 2017

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2018

LoE/ 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.

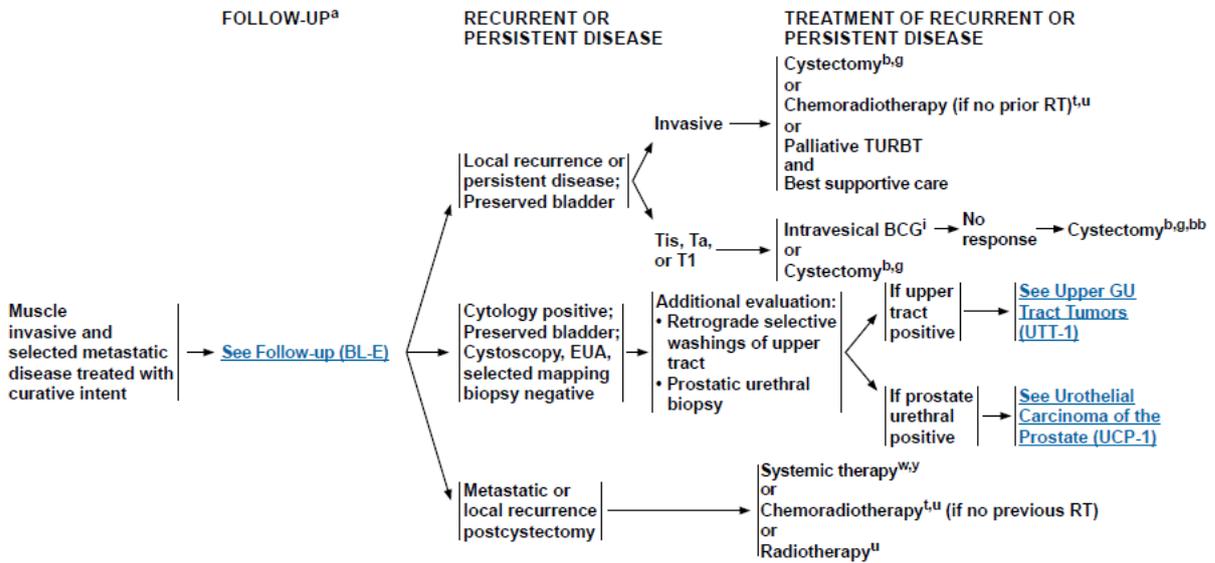
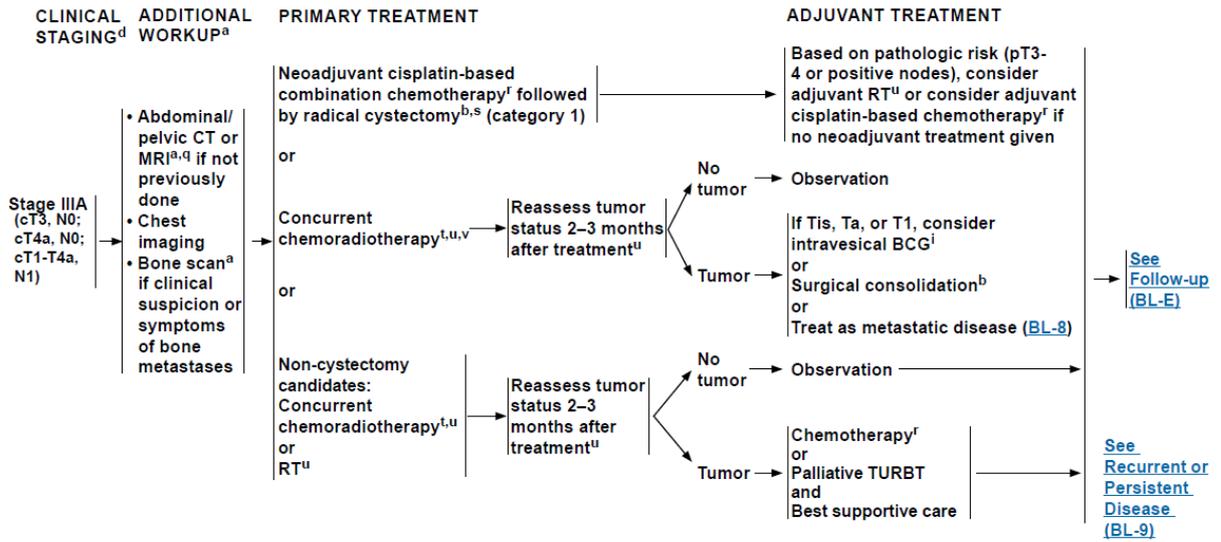
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Sonstige methodische Hinweise

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

Die Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie (z.B. fehlende Dokumentation des Konsentierungsprozesses, nicht dargelegte Verknüpfungsregeln von Evidenz und Empfehlungen), wurde aufgrund der insgesamt geringen Evidenzlage und ihrer hohen Aktualität hier ausnahmsweise aufgenommen.

Empfehlungen



^aSee Principles of Imaging for Bladder/Urothelial Cancer (BL-A).

^bSee Principles of Surgical Management (BL-B).

^cSee Follow-Up (BL-E).

^dSee Principles of Intravesical Treatment (BL-F).

^eSee Principles of Systemic Therapy (BL-G 4 of 5).

^uSee Principles of Radiation Management of Invasive Disease (BL-H).

^wSee Principles of Systemic Therapy (BL-G 2 of 5).

^ySee Principles of Systemic Therapy (BL-G 3 of 5).

^{bbf} not a cystectomy candidate, consider concurrent chemoradiotherapy (See BL-G 4 of 5) (if no prior RT), change in intravesical agent, or a clinical trial.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

First-line systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (Stage IV)	
Cisplatin eligible	<p>Preferred regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Gemcitabine and cisplatin⁴ (category 1) DDMVAC with growth factor support (category 1)^{2,8}
Cisplatin ineligible	<p>Preferred regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Gemcitabine and carboplatin¹¹ Atezolizumab¹² (only for patients whose tumors express PD-L1^a or who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 expression) Pembrolizumab¹³ (only for patients whose tumors express PD-L1^b or who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 expression) <p>Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Gemcitabine¹⁴ Gemcitabine and paclitaxel¹⁵ <p>Useful under certain circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine¹⁶ (for patients with good kidney function and good PS)

- The presence of both non-nodal metastases and ECOG performance score ≥ 2 strongly predict poor outcome with chemotherapy. Patients without these adverse prognostic factors have the greatest benefit from chemotherapy. The impact of these factors in relation to immune checkpoint inhibition is not fully defined, but they remain poor prognostic indicators in general.
- For most patients, the risks of adding paclitaxel to gemcitabine and cisplatin outweigh the limited benefit seen in the randomized trial.¹⁷
- 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.

[See Evidence Blocks on BL-G EB-2](#)

EVIDENCE BLOCKS FOR FIRST-LINE SYSTEMIC THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC DISEASE

Cisplatin-Eligible Patients

Gemcitabine and cisplatin	
DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support	

Cisplatin-Ineligible Patients

Gemcitabine and carboplatin	
Atezolizumab	
Pembrolizumab	
Gemcitabine	
Gemcitabine and paclitaxel	
Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine	

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Subsequent systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (Stage IV) (post-platinum) ^c Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
<p>Preferred regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab (category 1)¹⁸ 	<p>Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Nab-paclitaxel²⁶ Paclitaxel or docetaxel²⁴ Gemcitabine¹⁴ Pemetrexed²⁵
<p>Alternative preferred regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Atezolizumab¹⁹ Nivolumab²⁰ Durvalumab²¹ Avelumab^{22,23} 	<p>Useful in certain circumstances based on prior medical therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Ifosfamide²⁷ Methotrexate Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine¹⁶ Gemcitabine and paclitaxel¹⁵ Gemcitabine and cisplatin⁴ DDMVAC with growth factor support²

Subsequent systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (Stage IV) (post-checkpoint inhibitor) Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
<p>Preferred regimen for cisplatin ineligible, chemotherapy naive</p> <ul style="list-style-type: none"> Gemcitabine/carboplatin 	<p>Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Nab-paclitaxel²⁶ Paclitaxel or docetaxel²⁴ Gemcitabine¹⁴ Pemetrexed²⁵
<p>Preferred regimens for cisplatin eligible, chemotherapy naive</p> <ul style="list-style-type: none"> Gemcitabine and cisplatin⁴ DDMVAC with growth factor support² 	<p>Useful in certain circumstances based on prior medical therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Ifosfamide²⁷ Methotrexate Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine¹⁶ Gemcitabine and paclitaxel¹⁵

[See Evidence Blocks](#)

EVIDENCE BLOCKS FOR SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (STAGE IV)

	Post-Platinum	Post-Checkpoint Inhibitor	
		Platinum-Ineligible	Platinum-Eligible
Pembrolizumab		—	—
Atezolizumab		—	—
Nivolumab		—	—
Durvalumab		—	—
Avelumab		—	—
Nab-paclitaxel			
Paclitaxel			
Docetaxel			
Gemcitabine			
Pemetrexed			
Ifosfamide			
Methotrexate			
Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine			
Gemcitabine and carboplatin	—		—
Gemcitabine and cisplatin		—	
Gemcitabine and paclitaxel			
DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support		—	

Chemotherapy for Metastatic Disease

The specific chemotherapy regimen recommended partially depends on the presence or absence of medical comorbidities, such as cardiac disease and renal dysfunction, along with the risk classification of the patient based on disease extent. In general, long-term survival with combination chemotherapy alone has been reported only in good-risk patients, defined as those with good performance status, no visceral (ie, liver, lung) or bone disease, and normal alkaline phosphatase or lactic dehydrogenase levels. Poor-risk patients, defined as those with poor performance status or visceral disease, have consistently shown very poor tolerance to multiagent combination programs and few complete remissions, which are prerequisites for cure.

GC^{146,147} and ddMVAC^{92,104} are commonly used in combinations that have shown clinical benefit. A large, international, phase III study randomized 405 patients with locally advanced or metastatic disease to GC or standard (28-day) MVAC.¹⁰⁶ At a median follow-up of 19 months, OS and time to progression were similar in the two arms. Fewer toxic deaths were recorded among patients receiving GC compared to MVAC (1% vs. 3%), although this did not reach statistical significance. A 5-year update analysis confirmed that GC was not superior to MVAC in terms of survival (OS, 13.0% vs. 15.3%; progression-free survival [PFS], 9.8% vs. 11.3%, respectively).¹⁴⁷ Another large, randomized, phase III trial compared ddMVAC to standard (28-day) MVAC.^{92,104} At a median follow-up of 7.3 years, 24.6% of patients were alive in the ddMVAC cohort compared with 13.2% in the standard MVAC cohort. There was one toxic death in each arm, but less overall toxicity was seen in the dose-dense group. From these data, ddMVAC had improved toxicity and efficacy as compared to standard MVAC; therefore, standard (28-day) MVAC is no longer used. Both GC and ddMVAC with growth factor support are category 1 recommendations for metastatic disease.

Alternative first-line regimens also include carboplatin or taxane-based regimens (category 2B) or single-agent chemotherapy (category 2B).

The performance status of the patient is a major determinant in the selection of a regimen. Regimens with lower toxicity profiles are recommended in patients with compromised liver or renal status or serious comorbid conditions. In patients who are not cisplatin-eligible and whose tumors express PD-L1 or in patients who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy, atezolizumab or pembrolizumab are appropriate first-line options (see *Targeted Therapies* in the discussion). Alternatively, carboplatin may be substituted for cisplatin in the metastatic setting for cisplatin-ineligible patients such as those with a GFR less than 60 mL/min. A phase II/III study assessed 2 carboplatin-containing regimens in medically unfit patients (performance status 2).¹⁴⁸ The overall response rate was 42% for gemcitabine plus carboplatin and 30% for methotrexate, carboplatin, and vinblastine. However, the response rates dropped to 26% and 20%, respectively, with increased toxicity among patients who were both unfit and had renal impairment (GFR <60 mL/min).

Taxanes have been shown to be active as both front-line and palliative therapies. Based on these results, several groups are exploring 2- and 3-drug combinations using these agents, with and without cisplatin, as initial therapy. A randomized phase III trial was conducted to compare GC and GC plus paclitaxel in 626 patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer.¹⁴⁹ The addition of paclitaxel to GC resulted in higher response rates and a borderline OS advantage, which was not statistically significant in the intent-to-treat analysis. Analysis of eligible patients only (92%) resulted in a small (3.2 months) but statistically significant survival advantage in favor of the 3-drug regimen ($P = .03$). There was no difference in PFS. The incidence of neutropenic fever

status, extent of disease, and specific prior therapy. A change in therapy is also advised for patients who experience systemic relapse after adjuvant chemotherapy.

Studies have shown that surgery or radiotherapy may be feasible in highly select cases for patients who show a major partial response in a previously unresectable primary tumor or who have a solitary site of residual disease that is resectable after chemotherapy. In selected series, this approach has been shown to afford a survival benefit. If disease is completely resected, 2 additional cycles of chemotherapy can be considered, depending on patient tolerance.

Clinical trial enrollment is recommended by the NCCN Panel for all patients when appropriate, but is strongly recommended for subsequent-line therapy since data for locally advanced or metastatic disease treated with subsequent-line therapy are highly variable. The available options depend on what was given as first line. Regimens used in this setting include checkpoint inhibitors, and the following chemotherapies: docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, or pemetrexed monotherapy.¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ Other options include nab-paclitaxel; ifosfamide; methotrexate; ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine; gemcitabine and paclitaxel; GC; and ddMVAC.

Targeted Therapies

Platinum-based chemotherapy has been the standard of care in patients with metastatic disease with an OS of 9 to 15 months.^{147,159} However, in patients with disease that relapses after this type of chemotherapy, the median survival is reduced to 5 to 7 months.¹⁶⁰ Several new agents, notably checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic urothelial carcinoma, have data supporting improved outcomes compared to standard therapies. Cancers with higher rates of

was substantially higher with the 3-drug combination (13.2% vs. 4.3%; $P < .001$). Panelists feel that the risk of adding paclitaxel outweighs the limited benefit reported from the trial. The alternative regimens, including cisplatin/paclitaxel,¹⁵⁰ gemcitabine/paclitaxel,¹⁵¹ cisplatin/gemcitabine/paclitaxel,¹⁵² carboplatin/gemcitabine/paclitaxel,¹⁵³ and cisplatin/gemcitabine/docetaxel,¹⁵⁴ have shown modest activity in patients with bladder cancer in phase I-II trials. Category 1 level evidence now supports the use of checkpoint inhibitors in patients with advanced disease previously treated with a platinum-containing regimen (see *Targeted Therapies* in the discussion).

Although current data are insufficient to recommend the above alternative regimens as routine first-line options, non-cisplatin-containing regimens may be considered in patients who cannot tolerate cisplatin because of renal impairment or other comorbidities (see *Principles of Systemic Therapy* in the algorithm). Additionally, two checkpoint inhibitors, atezolizumab and pembrolizumab, have been FDA approved for use as a first-line therapy in certain patients. Consideration of checkpoint inhibitors must be integrated into the therapeutic planning for all patients with locally advanced and metastatic disease (see *Targeted Therapies* in the discussion). The NCCN Panel recommends enrollment in clinical trials of potentially less toxic therapies.

Independent of the specific regimen used, patients with metastatic disease are re-evaluated after 2 to 3 cycles of chemotherapy, and treatment is continued for 2 more cycles in patients whose disease responds or remains stable. Chemotherapy may be continued for a maximum of 6 cycles, depending on response. If no response is noted after 2 cycles or if significant morbidities are encountered, a change in therapy is advised, taking into account the patient's current performance

somatic mutations have been shown to respond better to checkpoint inhibitors.¹⁶¹⁻¹⁶⁶ Data from the Cancer Genome Atlas rank bladder cancer as the third highest mutated cancer,^{167,168} suggesting that checkpoint inhibitors may have a substantial impact as a treatment option for this cancer.

The FDA has approved the PD-L1 inhibitors atezolizumab, durvalumab, and avelumab as well as the PD-1 inhibitors nivolumab and pembrolizumab for patients with urothelial carcinoma. Pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab, and avelumab are approved for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial cell carcinoma that has progressed during or after platinum-based chemotherapy or that has progressed within 12 months of neoadjuvant or adjuvant platinum-containing chemotherapy, regardless of PD-L1 expression levels. Additionally, atezolizumab and pembrolizumab are approved as a first-line treatment option for patients with locally advanced or metastatic urothelial cell carcinoma who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumors express PD-L1 or in patients who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 expression. All of these approvals have been based on category 2 level evidence with the exception of pembrolizumab as a subsequent treatment option, which has category 1 level evidence supporting the approval.

Pembrolizumab is a PD-1 inhibitor that has been evaluated as second-line therapy for patients with bladder cancer who previously received platinum-based therapy and subsequently progressed or metastasized.¹⁶⁹ An open-label, randomized, phase III trial compared pembrolizumab to chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in 542 patients with advanced urothelial carcinoma that recurred or progressed after platinum-based chemotherapy. Data from this trial

showed a longer median OS for patients treated with pembrolizumab compared to chemotherapy (10.3 months vs. 7.4 months; $P = .002$). In addition, fewer grade 3, 4, or 5 treatment-related AEs occurred in the pembrolizumab-treated patients compared to those treated with chemotherapy (15.0% vs. 49.4%).¹⁷⁰ Results from this phase 3 trial have led the NCCN Panel to assign pembrolizumab a category 1 recommendation as a second-line therapy. A single-arm, phase II trial evaluated pembrolizumab as a first-line therapy in 370 patients with advanced urothelial carcinoma who were ineligible for cisplatin-based therapy. Data from this study showed an overall response rate of 24%, with 5% of patients achieving a complete response. Grade 3 or higher treatment-related AEs occurred in 16% of patients treated with pembrolizumab at the time of data cutoff.¹⁷¹ In May 2018, the FDA issued a safety alert for the use of first-line pembrolizumab and atezolizumab which warned that early reviews of data from 2 ongoing clinical trials (KEYNOTE-361 and IMvigor-130) showed decreased survival for patients receiving pembrolizumab or atezolizumab as first-line monotherapy compared to those receiving cisplatin- or carboplatin-based therapy.¹⁷² Based on these data, the pembrolizumab prescribing information was subsequently amended to restrict first-line use to patients who either 1) are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumors express PD-L1 as measured by a combined positive score (CPS) of at least 10 or 2) are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 status.¹⁷³

Data from a two-cohort, multicenter, phase II trial evaluated atezolizumab in patients with metastatic disease. Cohort 2 of the trial enrolled 310 patients with metastatic urothelial carcinoma post-platinum treatment and showed a significantly improved overall response rate compared to historical controls (15% vs. 10%; $P = .0058$).¹⁷⁴ Follow-up to date suggests these responses may be durable with ongoing

of data from 2 ongoing clinical trials (KEYNOTE-361 and IMvigor-130) showed decreased survival for patients receiving pembrolizumab or atezolizumab as first-line monotherapy compared to those receiving cisplatin- or carboplatin-based therapy.¹⁷² Based on these data, the atezolizumab prescribing information was subsequently amended to restrict first-line use to patients who either 1) are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumors express PD-L1 as measured by PD-L1 stained tumor-infiltrating immune cells covering at least 5% of the tumor area or 2) are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of the level of tumor PD-L1 expression.¹⁷⁷

Data from a phase II trial in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who progressed after at least one platinum-containing regimen, reported an overall objective response in 52 of 265 patients (19.6%; 95% CI, 15.0–24.9) following treatment with nivolumab that was unaffected by PD-1 tumor status.¹⁷⁸ Out of the 270 patients enrolled in the study, grade 3 or 4 treatment-related AEs were reported in 18% of patients. Three patient deaths were the result of treatment.¹⁷⁸ The median OS was 8.74 months (95% CI, 6.05–not yet reached). Based on PD-L1 expression of less than 1% and 1% or greater, OS was 5.95 months to 11.3 months, respectively. These data are comparable to the phase I/II data that reported an ORR of 24.4% (95% CI, 15.3%–35.4%) that was unaffected by PD-1 tumor status. Out of the 78 patients enrolled in this study, 2 experienced grade 5 treatment-related AEs, and grade 3 or 4 treatment-related AEs were reported in 22% of patients.¹⁷⁹

Early results from a phase I/II multicenter study of durvalumab for 61 patients with PD-L1-positive inoperable or metastatic urothelial bladder cancer who have tumor that has progressed during or after one

responses recorded in 38 (84%) of 45 responders with a median follow-up of 11.7 months. Although a similar response rate was seen regardless of PD-L1 status of tumor cells, a greater response was associated with increased PD-L1 expression status on infiltrating immune cells in the tumor microenvironment. Grade 3 or 4 treatment-related or immune-mediated AEs occurred in 16% and 5% of patients, respectively. Furthermore, there were no treatment-related deaths in this trial, which suggests good tolerability. In cohort 1 of the same phase II trial, atezolizumab was evaluated as a first-line therapy in 119 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who were ineligible for cisplatin. Data from this study showed an objective response rate (ORR) of 23% with 9% of patients showing a complete response. Median OS was 15.9 months. Grade 3 or 4 treatment-related AEs occurred in 16% of patients.¹⁷⁵ The multicenter, randomized, controlled, phase III IMvigor211 study compared atezolizumab to chemotherapy (vinflunine, paclitaxel, or docetaxel) in 931 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma following progression with platinum-based chemotherapy.¹⁷⁶ The primary endpoint of this study, median OS in patients with IC2/3 PD-L1 expression levels ($n = 234$), showed no significant difference between atezolizumab and chemotherapy (11.1 months vs. 10.6 months; $P = 0.41$). Likewise, confirmed ORR was similar between atezolizumab and chemotherapy treatments in this group of patients (23% vs. 22%). While atezolizumab was not associated with significantly longer OS compared to chemotherapy, the safety profile of atezolizumab was favorable, with 20% of patients experiencing grade 3 or 4 adverse effects compared to 43% with chemotherapy. Atezolizumab was also associated with a longer duration of response than chemotherapy, including durable responses, consistent with the observations in the previous phase II study.¹⁷⁶ In May 2018, the FDA issued a safety alert for the use of first-line pembrolizumab and atezolizumab which warned that early reviews

standard platinum-based regimen showed that 46.4% of patients who were PD-L1 positive had disease that responded to treatment; no response was seen in patients who were PD-L1 negative.¹⁸⁰ A 2017 update on this study ($N = 191$) showed an ORR of 17.8% (27.6% ORR for PD-L1-high disease and a 5.1% ORR for PD-L1-low or -negative disease). Median OS was 18.2 months, with 55% of patients surviving at 1 year. Median duration of response was not yet reached at time of data cutoff. Grade 3 or 4 treatment-related AEs occurred in 6.8% of treated patients and 4 patients had a grade 3 or 4 immune-mediated AE.¹⁸¹

Avelumab is another PD-L1 inhibitor currently in clinical trials to evaluate its activity in the treatment of bladder cancer. Results from the phase 1b trial for 44 patients with platinum-refractory disease demonstrated an ORR of 18.2% that consisted of 5 complete responses and 3 partial responses following treatment with avelumab. The median PFS was 11.6 weeks and the median OS was 13.7 months with a 54.3% OS rate at 12 months. Grade 3 or 4 treatment-related AEs occurred in 6.8% of patients treated with avelumab.¹⁸² A pooled analysis of two expansion cohorts of the same trial reported results for 249 patients with platinum-refractory metastatic urothelial carcinoma or who are ineligible for cisplatin based chemotherapy. Of the 161 post-platinum patients with at least 6 months of follow-up, the ORR as determined by independent review was 17%, with 6% reporting complete responses and 11% reporting partial responses. Grade 3 or 4 treatment-related AEs occurred in 8% of patients and, likewise, 8% of patients had a serious AE related to treatment with avelumab.¹⁸³

The value of checkpoint inhibitors is reflected in the unanimous decision by the NCCN Panel to include pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab, and avelumab as second-line systemic therapy

options after platinum-based therapy (and in the case of atezolizumab and pembrolizumab, as first-line therapy options for patients who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumors express PD-L1 or in patients who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 expression) for locally advanced or metastatic disease (see *Systemic Therapy* in the algorithm). With the exception of pembrolizumab as a subsequent treatment option (category 1), the use of checkpoint inhibitors are all category 2A recommendations.

Non-Urothelial Carcinomas of the Bladder

Approximately 10% of bladder tumors are non-urothelial (non-transitional cell) carcinoma. These pathologic entities include mixed histology, pure squamous, adenocarcinoma, small cell tumors, urachal carcinoma, or primary bladder sarcoma. Depending on the pathologic findings, adjuvant chemotherapy may or may not be recommended. The regimens effective for urothelial carcinoma histologies have limited efficacy for patients with non-urothelial carcinomas.

These individuals are often treated based on the identified histology. In general, patients with non-urothelial invasive disease are treated with cystectomy, although those with certain urachal tumors require complete urachal resection (en bloc resection of the urachal ligament with the umbilicus) or may be appropriately treated with partial cystectomy. For example, adenocarcinomas are managed surgically with radical or partial cystectomy and with individualized adjuvant chemotherapy and radiotherapy for maximum benefit. Pure squamous cell tumors are treated by cystectomy, radiation therapy, or agents commonly used for squamous cell carcinoma of other sites such as

5-FU or taxanes. However, overall experience with chemotherapy in non-urothelial carcinomas is limited.

Data are limited to support perioperative chemotherapy for non-urothelial carcinomas; however, neoadjuvant chemotherapy may have benefit in patients with small cell carcinoma of the bladder and is recommended by the panel for any patient with small-cell component histology with localized disease regardless of stage.¹⁸⁴⁻¹⁸⁸ In addition, a retrospective analysis has shown that neoadjuvant chemotherapy may have a modest benefit for other variant histologies.¹⁸⁹ In patients with non-urothelial carcinomas of any stage, no data support the use of adjuvant chemotherapy, although the risk for relapse may be high. Some of the general principles of management applicable to urothelial carcinomas are appropriate with minor variations.

Patients with small cell carcinoma of the bladder are best treated with initial chemotherapy (see [NCCN Guidelines for Small Cell Lung Cancer](#)) followed by either radiation therapy or cystectomy as consolidation, if there is no metastatic disease. Primary bladder sarcomas are treated as per the [NCCN Guidelines for Soft Tissue Sarcoma](#).

Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC)

Upper tract tumors, including those that originate in the renal pelvis or in the ureter, are relatively uncommon. The treatment recommendations discussed in this section are based on the most common histology of upper tract tumors, urothelial carcinoma.

Renal Pelvis Tumors

Tumors that develop in the renal pelvis may be identified during evaluation of hematuria or a renal mass. In the latter case, renal pelvic tumors must be distinguished from the more typical adenocarcinomas

Chang SS et al., 2017 [2].

American Urological Association (AUA) / American Society of Clinical Oncology (ASCO) / American Society for Radiation Oncology (ASTRO) / Society of Urologic Oncology (SUO)

Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline provides a risk-stratified clinical framework for the management of muscle-invasive urothelial bladder cancer and is designed to be used in conjunction with the associated treatment algorithm.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The systematic review utilized to inform this guideline was conducted by a methodology team at the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center. The original review was funded by the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), and a subsequent supplemental report was funded by the AUA to address additional key questions and more recently published literature.

The methodology team assessed the risk of bias for randomized controlled trials (RCTs) and observational studies using criteria adapted from those developed by the U.S. Preventive Services Task Force. These criteria were applied in conjunction with the approach recommended in the AHRQ Methods Guide for medical interventions. Two investigators independently assessed the risk of bias of each study. Discrepancies were resolved through discussion and consensus. Each study was rated as low, medium, or high risk of bias.

Recherche/Suchzeitraum:

- 1990 – 3. Quartal 2014
- A supplemental search of Ovid MEDLINE and Cochrane Central Register of Controlled Trials was conducted to capture additional published literature through February 2, 2016.

LoE/ GoR

TABLE 1: AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/Burden, and Body of Evidence Strength			
	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) Net benefit (or net harm) is substantial Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) Net benefit (or net harm) is substantial Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) Net benefit (or net harm) appears substantial Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) Net benefit (or net harm) is moderate Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) Net benefit (or net harm) is moderate Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) Net benefit (or net harm) appears moderate Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (No apparent net benefit or harm)	Benefits = Risks/Burdens Best action depends on individual patient circumstances Future research unlikely to change confidence	Benefits = Risks/Burdens Best action appears to depend on individual patient circumstances Better evidence could change confidence	Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear Alternative strategies may be equally reasonable Better evidence likely to change confidence
Clinical Principle	A statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature		
Expert Opinion	A statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there is no evidence		

Empfehlungen

VARIANT HISTOLOGY

35. *In patients diagnosed with variant histology, clinicians should consider unique clinical characteristics that may require divergence from standard evaluation and management for urothelial carcinoma. (Expert Opinion)*

As variant histologies become recognized, the most appropriate care and evaluation may also become better understood as well as increasingly defined. Importantly, treatment recommendations previously outlined may NOT apply to these patients who represent a small but significant number.

Multiple retrospective and small prospective single-arm studies support the use of systemic chemotherapy in patients with small cell/high-grade neuroendocrine MIBC, although the optimal regimen remains undefined.²⁶⁵⁻²⁶⁹ Regimens optimized for small cell lung carcinoma, such as cisplatin and etoposide, are preferred. Due to the early systemic spread of small cell carcinoma, some experts administer carboplatin-based regimens (e.g. carboplatin-etoposide) in patients not eligible for cisplatin. For this histologic subtype, NAC is preferred over AC.²⁷⁰ Platinum-based chemoradiation using chemotherapy regimens similar to small cell lung cancer may also be considered as there is no standard modality for local control of this rare entity.²⁷¹⁻²⁷⁴

265. Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB et al: Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2592.

266. Patel SG, Stimson CH, Zaid HB et al: Locoregional small cell carcinoma of the bladder: clinical characteristics and treatment patterns. *J Urol* 2014; 191: 329.

267. Choong NW, Quevedo JF and Kaur JS: Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 2005; 103: 1172.

268. Quek ML, Nichols PW, Yamzon J et al: Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: the university of southern California experience. *J Urol* 2005; 174: 93.

269. Kaushik D, Frank I, Boorjian SA et al: Long-term results of radical cystectomy and role of adjuvant chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol* 2015; 22: 549.

270. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA et al: Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M.D. Anderson cancer experience. *J Urol* 2004; 172: 481.

271. Eswara JR, Heney JM, Wu CL et al: Long-term outcomes of organ preservation in patients with small cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* 2015; 94:401.

272. Mattes MD, Kan CC, Dalbagni G et al: External beam radiation therapy for small cell carcinoma of the urinary bladder. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5:e17.

273. Meijer RP, Meinhardt W, van der Poel HG et al: Local control rate and prognosis after sequential chemoradiation for small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol* 2013; 20:778.

274. Bryant CM, Dang LH, Stechmiller BK et al: Treatment of small cell carcinoma of the bladder with chemotherapy and radiation after transurethral resection of a bladder tumor. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 69.

FUTURE RESEARCH

Several key areas of future research need emphasis to improve clinical care and provide a path to better patient outcomes with invasive bladder cancer.

Detection and markers. Enhanced detection of bladder cancer cells via imaging technology or other means is needed to identify patients with high-risk disease and advanced disease. This includes cystoscopic and radiographic imaging of local disease and more effective and accurate evaluation techniques of regional lymphatics and distant sites. Defining the role of PET imaging

and the best PET imaging agent as well as the investigation and validation of other novel technologies are deemed high-priority.

Urine cytology can be used to monitor for recurrence after TURBT and cystectomy, but difficulties with interpretation after urinary diversion have limited its usefulness after bladder removal. Radiation therapy can alter the appearance of shed cells and oftentimes result in atypical results. Current urinary markers have a limited role in the routine monitoring for recurrence of urothelial carcinoma after radical cystectomy due to false positive rate. Future studies should focus on the development of urinary and serum based markers that can be used to identify early urothelial based and/or distant recurrences.

Increased knowledge gained from comprehensive genetic studies of invasive bladder cancer should be exploited to identify and validate markers that could be used to guide diagnosis and therapeutic decision making. This would include the identification of prognostic markers capable of stratifying patients at risk for advanced disease, predictive markers for the response to chemotherapeutic/immunotherapeutic agents as well as radiation-based therapies. In addition, further studies are needed to evaluate and validate the prognostic and predictive information obtained from novel molecular classifications of bladder cancer Therapy. The rapid introduction of novel immunotherapeutic agents into the therapeutic armamentarium for treatment of bladder cancer has begun to show promise. Phase II and III studies have now demonstrated significant antitumor activity of the anti-PD-1 and anti-PDL-1 antibodies in the metastatic setting. A myriad of studies are needed to further define the role of these agents alone or in combination with other therapies for all stages of bladder cancer.

Kamat AM et al., 2017 [11].

Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of bladder carcinoma

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Following the standard approach established by the Society for other cancers, a systematic literature review and analysis of data, combined with consensus voting was used to generate guidelines. Here, we provide a consensus statement for the use of immunotherapy in patients with bladder cancer, with plans to update these recommendations as the field progresses.

MethodikGrundlage der Leitlinie

Consensus statement policy

This consensus statement utilized the National Academy of Medicine's (NAM, formerly the Institute of Medicine) Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines reported in March 2011 [21]. In addition, the previously released SITC consensus guidelines were used as a model to develop and organize this manuscript as previously described.

To develop these guidelines, SITC sponsored a panel led by a steering committee of bladder cancer experts who met in December 2014 in person. To discuss updates to the field, the panel subsequently communicated via email. The meeting and follow-up discussions were guided with the goal of developing clinical treatment guidelines specifically for immunotherapy in bladder cancer patients. This consensus statement is only intended to provide guidance; it is not to be used as a substitute for the individual professional judgment of the treating

physician. The full version of this consensus report and others can be found on the SITC website.

The Task Force consisted of 17 participants, including 8 medical oncologists, 7 urologists, 1 nurse, and 1 patient representative.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2006- 2017 (in einigen Datenbanken kürzer)

LoE

Using the previously established grading system, the supporting literature was graded into three levels [22]. To summarize, Level A was defined as strong, evidence-based data derived from prospective, randomized clinical trials and meta-analyses. Level B literature consisted of moderately supported data from uncontrolled, prospective clinical trials. Level C represented weak supporting data derived from reviews and case reports.

22. Kaufman HL, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer Consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(10):588–98.

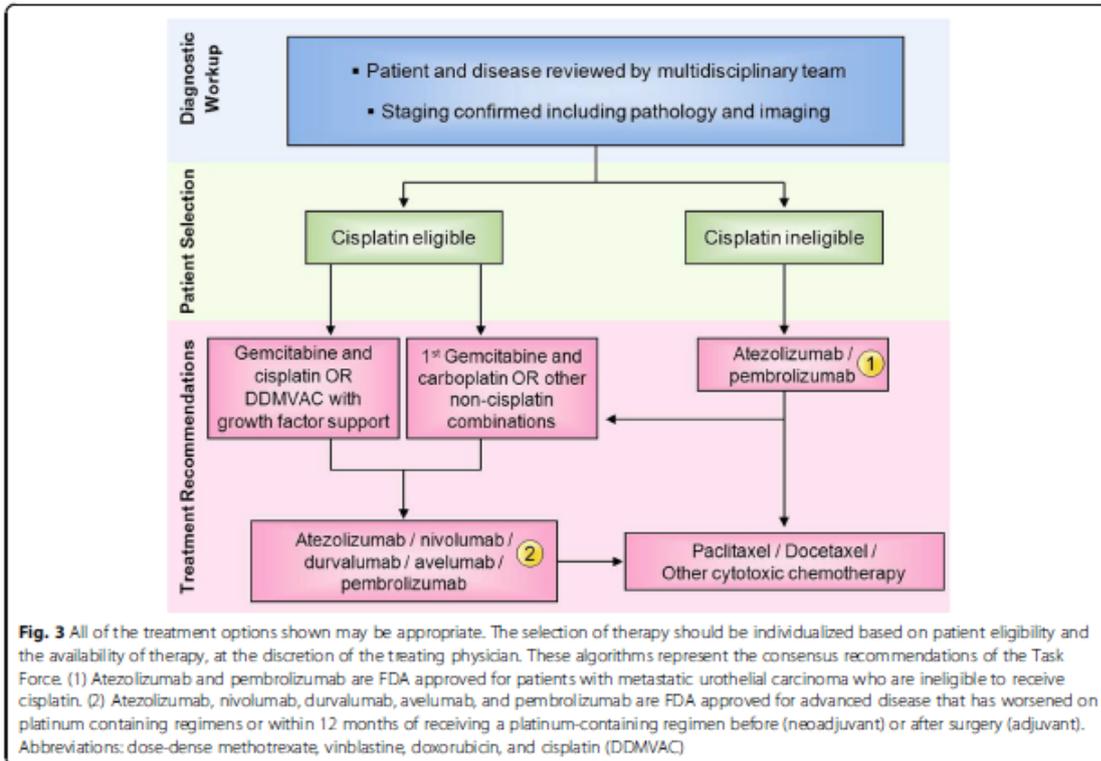
GoR

Keine Angabe

Empfehlungen

Consensus recommendations

- Atezolizumab, durvalumab, avelumab, pembrolizumab and nivolumab are all currently FDA-approved and recommended for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma previously treated with platinum-based chemotherapy or relapsed within 12 months of perioperative platinum-based chemotherapy. Pembrolizumab demonstrated improved survival and is the only agent with Level A evidence at this time. There are currently no evident reasons to select one agent over the others, other than the practical matters of dosing and convenience. Atezolizumab and pembrolizumab are also recommended as first-line therapy in cisplatin-ineligible patients (Fig. 3). Finally, pembrolizumab is an appropriate choice of treatment in any patient whose tumor has the MSI-H biomarker and whose disease has progressed following prior treatment, with no satisfactory alternative treatment options.
- Currently, the data do not support using PD-L1 immunohistochemistry to select patients for treatment. However, the FDA has approved complementary assays for evaluating PD-L1 expression when considering treatment with atezolizumab (Ventana PD-L1 SP142) and durvalumab (Ventana PD-L1 SP263) in urothelial carcinoma. This will lead to ongoing evaluation of this aspect of patient selection.



3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es wurden keine relevanten Dokumente gefunden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2018)
am 17.08.2018**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees
3	(urotheli* or transitional or bladder):ti,ab,kw
4	(tumor* or tumour* or carcinoma* or cancer* or neoplasm*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5	#3 and #4
6	#1 or #2 or #7
7	#6 with Cochrane Library publication date from Aug 2013 to Aug 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 20.08.2018

#	Suchfrage
1	((urotheli*[tiab]) OR transitional[tiab]) OR bladder[tiab]
2	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR cancer*[tiab])
3	((#1) AND #2)
4	(#3) AND (((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab])
5	((((((((((treatment*[tiab]) OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab]) OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab])
6	(#4) AND #5
7	((("carcinoma, transitional cell/drug therapy"[mh]) OR "carcinoma, transitional cell/radiotherapy"[mh]) OR "carcinoma, transitional cell/surgery"[mh]) OR "carcinoma, transitional cell/therapy"[mh]
8	((("urinary bladder neoplasms/drug therapy"[mh]) OR "urinary bladder neoplasms/radiotherapy"[mh]) OR "urinary bladder neoplasms/surgery"[mh]) OR "urinary bladder neoplasms/therapy"[mh]
9	(#6 OR #7 OR #8)
10	(#9) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
11	(#10) AND ("2013/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 20.08.2018

#	Suchfrage
1	"carcinoma, transitional cell"[mh]

2	urinary bladder neoplasms[mh]
3	((urotheli*[tiab]) OR transitional[tiab]) OR bladder[tiab]
4	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR cancer*[tiab])
5	(#3) AND #4
6	((#1) OR #2) OR #5
7	(#6) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti] NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
8	(#7) AND ("2013/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team.** Muscle invasive and locally advanced/metastatic bladder cancer [online]. Edmonton (CAN): Cancer Control Alberta; 2013. [Zugriff: 21.08.2018]. (Clinical practice guideline; Band GU-002 version 5). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu002-bladder.pdf>.
2. **Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al.** Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline [online]. Linthicum (USA): American Urological Association (AUA); 2017. [Zugriff: 21.08.2018]. URL: [https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-\(2017\)](https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-(2017)).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3296/2018-04-19_AM-RL-VI_Auftrag_Expertengruppe-OLU-Carboplatin-UrothelCA.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (Urothelkarzinom) vom 2. August 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3439/2018-08-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_Veranlassung-erneute-NB.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (Urothelkarzinom) vom 2. August 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3440/2018-08-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_Veranlassung-erneute-NB_D-311.pdf.
6. **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 – Atezolizumab (Urothelkarzinom) vom 2. August 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3437/2018-08-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314.pdf.
7. **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 – Atezolizumab (Urothelkarzinom) vom 16. März 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA;

2018. [Zugriff: 27.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3256/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_BAnz.pdf.
8. **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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) vom 2. August 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3438/2018-08-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311.pdf.
 9. **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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) vom 16. März 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_BAnz.pdf.
 10. **Gwynn ME, DeRemer DL**. The Emerging Role of PD-1/PD-L1-Targeting Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma. *Ann Pharmacother* 2018;52(1):60-68.
 11. **Kamat AM, Bellmunt J, Galsky MD, Konety BR, Lamm DL, Langham D, et al**. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of bladder carcinoma. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):68.
 12. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)**. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 1.1, Stand 11.2016 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2016. [Zugriff: 21.08.2018]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf.
 13. **National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Bladder cancer: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 21.08.2018]. (NICE Guideline; Band 2). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/evidence/full-guideline-pdf-3744112>.
 14. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Bladder Cancer, NCCN Evidence Blocks, Version 5.2018 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2018. [Zugriff: 21.08.2018]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology:). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder_blocks.pdf.
 15. **Witjes JA, Bruins HM, Comperat E, Cowan N, Gakis G, Hernandez V, et al**. Muscle-invasive and metastatic bladder cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2018. [Zugriff: 21.08.2018]. URL: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.