

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 06.09.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	37
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 052	17
Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studien mit der zVT.....	20
Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 045	22
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien auf Endpunktebene.....	29
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	41
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	41
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	42
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All Patients as Treated
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin-Lymphom
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LQ	Lebensqualität
NB	Nicht berichtet
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD SHARP & DOHME GMBH
Anschrift:	Lindenplatz 1, 85540 Haar

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Jutta Wendel-Schrief
Position:	Direktor Market Access
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+49 89 4561-1675
Fax:	+49 89 4561-1276
E-Mail:	jutta.wendelschrief@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme Limited
Anschrift:	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „anti-programmed cell death-1“- (PD-1)-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01XC18

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den „Programmed Cell Death 1“ (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden „Programmed Cell Death-Ligand 1“ (PD-L1) und „Programmed Cell Death-Ligand 2“ (PD-L2) blockiert. Pembrolizumab verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können.

Dieser Wirkmechanismus unterscheidet sich grundlegend vom Wirkmechanismus anderer in Deutschland zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms zugelassener Arzneimittel der Hauptgruppen I, da diesen vollkommen andere Zielstrukturen zugrunde liegen, wohingegen die Arzneimittel der Hauptgruppe II ebenfalls über den „PD-1/PD-L1-Immun-Checkpoint-Signalweg“ wirken: Nivolumab ist wie Pembrolizumab ein PD-1-Rezeptor-Antikörper, Atezolizumab ein PD-L1-Antikörper.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter den weiteren zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet „lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom“ werden folgende Hauptgruppen unterschieden:

- Hauptgruppe I – Chemotherapien: Cisplatin, Doxorubicin, Gemcitabin, Vinflunin, Methotrexat
- Hauptgruppe II – Antikörper: Nivolumab, Atezolizumab

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.	24.08.2017	A
KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	24.08.2017	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation Klinische Wirksamkeit und Sicherheit <u>Urothelkarzinom</u> KEYNOTE-045: Kontrollierte Studie bei Patienten mit Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurden in KEYNOTE-045, einer multizentrischen, randomisierten (1:1), kontrollierten Studie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Patienten mit Fortschreiten der Krebserkrankung unter oder nach einer Platin-basierter Therapie untersucht. Voraussetzung war, dass die Patienten eine Platin-basierte Erstlinientherapie für die lokal fortgeschrittene/metastasierende Erkrankung oder eine Platin-basierte neoadjuvante/adjuvante Therapie bei Rezidiv/Progression nach ≤12 Monaten nach Abschluss der Therapie erhalten hatten. (...) Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studie KEYNOTE-045 sind der Fachinformation zu entnehmen.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. ^a	29.07.2016
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.	02.05.2017
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst (27.01.2017). Der ursprünglich zugelassene Wortlaut lautete: KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HL: Hodgkin-Lymphom; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten	Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes ^b
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ○ Vinflunin^c • Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate): <ul style="list-style-type: none"> ○ Vinflunin^c oder ○ eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen).

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Unter einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes wird die Kombinationstherapie mit Carboplatin+Gemcitabin berücksichtigt.

c: Vinflunin ist unabhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs einsetzbar, da zur Unterscheidung zwischen Früh- und Spätrezidiv keine klaren Grenzen existieren. Aufgrund der deutschen Versorgungsrealität sieht MSD auch Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel als mögliche Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Kodierung A – Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten

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

Für diese Population hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 24.03.2017 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

- Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Der G-BA führt hierzu weiter aus, dass für die Population der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet ist, von den Leitlinien die Therapie mit Carboplatin und Gemcitabin empfohlen wird, obwohl diese Therapie nicht zugelassen ist. Mit der offenen Formulierung der „patientenindividuellen Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ berücksichtigt der G-BA ausdrücklich sowohl die vorliegende Evidenz als auch die in der Versorgung bestehende Diskrepanz zwischen zugelassenen und verwendeten Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt für das vorliegende Anwendungsgebiet die Kombination Carboplatin und Gemcitabin als zVT für die Population des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten.

Kodierung B – Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT für Pembrolizumab im Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie hat am 11.11.2016 stattgefunden. Darin legte der G-BA die oben tabellarisch aufgeführte zVT fest. Vinflunin ist unabhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs einsetzbar, da zur Unterscheidung zwischen Früh- und Spätrezidiv keine klaren Grenzen existieren.

Neben Vinflunin kommen jedoch trotz fehlender Zulassung verschiedene Monochemotherapien zum Einsatz, was sich in der deutschen Versorgungsrealität widerspiegelt. Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel werden neben Vinflunin auch in nationalen und internationalen Leitlinien benannt und für die Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierenden Urothelkarzinoms empfohlen. Da sich die Taxane im Nebenwirkungsprofil von Vinflunin unterscheiden, bieten beide Therapien eine Alternative für die Patienten. MSD sieht daher zusätzlich zu Vinflunin auch Paclitaxel oder Docetaxel als mögliche Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Daher erbringt MSD für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Anwendungsgebiet B den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA als zVT definierten Therapieoption Vinflunin sowie gegenüber Paclitaxel und Docetaxel.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Kodierung A – Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens einer Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes für die Erstlinienbehandlung bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom. Die Konkretisierung der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes erfolgt über die Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin.

Da für Pembrolizumab ausschließlich die einarmige Studie KEYNOTE 052 in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet vorliegt, konnte kein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator durchgeführt werden. Stattdessen werden die Studienergebnisse der KEYNOTE 052 den Studienergebnissen der zVT deskriptiv gegenübergestellt. Somit erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung auf Grundlage der zurzeit besten verfügbaren Evidenz. Die Studie KEYNOTE 052 ist eine offene, multizentrische, einarmige, nicht-randomisierte Phase-II-Zulassungsstudie. Für die Studie KEYNOTE 052 liegen Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor (01.09.2016 und 09.03.2017). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt aufgrund der längeren Beobachtungsdauer anhand der Ergebnisse des letztverfügbaren Datenschnitts (09.03.2017). Daten zur Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen für insgesamt 253 Patienten vor. Diese stammen aus vier einarmigen Studien, einem Studienarm einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) und einer retrospektiven Studie.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9 zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 052

Endpunkte	KEYNOTE 052 ^a				
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 in % [95 %-KI]
Mortalität					
Gesamtüberleben	370	188 (50,8)	11,0 [10,0; 13,6]	67,39 [62,29; 71,96]	46,83 [41,10; 52,35]
Morbidität					
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30)	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		
Erschöpfung	367	217 (59,1)	1,9 [1,4; 2,1]		
Übelkeit und Erbrechen	367	133 (36,2)	10,3 [6,4; 13,0]		
Schmerzen	367	170 (46,3)	4,9 [2,6; 6,2]		
Dyspnoe	367	151 (41,1)	5,6 [3,5; 10,2]		
Schlaflosigkeit	367	150 (40,9)	6,3 [3,5; 11,2]		
Appetitverlust	367	155 (42,2)	5,7 [3,6; 9,0]		
Verstopfung	367	123 (33,5)	9,0 [6,2; -]		
Diarrhö	367	117 (31,9)	9,2 [7,6; -]		
Finanzielle Schwierigkeiten	367	98 (26,7)	13,0 [13,0; -]		
Gesundheitsbezogenen Lebensqualität					
Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30)	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	367	175 (47,7)	3,5 [2,1; 4,9]		
Körperliche Funktion	367	194 (52,9)	2,2 [1,9; 4,5]		
Rollenfunktion	367	190 (51,8)	2,9 [2,1; 3,7]		
Emotionale Funktion	367	137 (37,3)	9,0 [4,9; -]		
Kognitive Funktion	367	173 (47,1)	3,5 [2,1; 6,2]		
Soziale Funktion	367	173 (47,1)	3,5 [2,1; 4,9]		
Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ... (EQ-5D VAS)	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		
...10 Punkte	367	177 (48,2)	3,5 [1,7; 5,0]		
...7 Punkte	367	191 (52,0)	2,1 [1,4; 3,5]		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse			
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	370	361 (97,6)	0,5 [0,4; 0,5]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	370	176 (47,6)	8,8 [6,7; 11,0]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	370	223 (60,3)	4,1 [3,0; 5,5]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	370	52 (14,1)	Not reached [-; -]
a: Datenschnitt 09.03.2017 b: All Patients as Treated Population (APaT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität.			

Gesamtüberleben

Die Studie KEYNOTE 052 umfasst 370 Patienten. Von diesen sind bis zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts 188 Patienten verstorben (50,8 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt 11,0 Monate (95 %-KI: [10,0; 13,6]). Die Überlebensrate zu Monat 6 beträgt 67,39 % (95 %-KI: [62,29; 71,96]) und zu Monat 12 46,83 % (95 %-KI: [41,10; 52,35]).

Krankheitssymptomatik

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte lag für die patientenrelevanten EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zwischen 31,9 % (Subskala Diarrhö) und 59,1 % (Subskala Erschöpfung). Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung lag zwischen 1,9 Monate (Subskala Erschöpfung) und 10,3 Monate (Subskala Übelkeit und Erbrechen).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte lag für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zwischen 37,3 % (Subskala Emotionale Funktion) und 52,9 % (Subskala Körperliche Funktion). Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung lag zwischen 2,2 Monate (Subskala Körperliche Funktion) und 9,0 Monate (Subskala Emotionale Funktion).

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 bzw. 7 Punkte lag für die visuelle Analogskala des EQ-5D bei 48,2 % bzw. 52,0 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung beträgt 3,5 Monate (10 Punkte) bzw. 2,1 Monate (7 Punkte).

Unerwünschte Ereignisse

Für 361 (97,6 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichteten 176 Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(47,6 %), 223 Patienten (60,3 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 und 52 Patienten (14,1 %) ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (SOC) zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (09.03.2017) sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (218 Patienten [58,9 %]) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (228 Patienten [61,6 %]).

Für 84 (22,7 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (AEOSI) berichtet. Ein Schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis berichteten 22 Patienten (5,9 %) und 32 Patienten (8,6 %) berichteten schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3–5.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studien mit der zVT

	Bellmunt et al. 2001	Carles et al. 2001	Linardou et al. 2004	De Santis et al. 2012	Sella et Kovel 2012	Kim et al. 2015
Endpunkte	NB	N=17	N=56	N=119	N=23	NB
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Ereignis n (%)	NB	9 (52,9)	42 (75,0)	110 (92,4)	12 (52,2)	NB
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	NB	10 [NB]	7,2 [5,9; 8,5]	9,3 [NB]	8,6 [NB]	NB
Morbidität						
Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.						
Unerwünschte Ereignisse						
In den Studien wurden ausschließlich die Nebenwirkungen einer Chemotherapie mittels der Allgemeinen Toxizitätskriterien erfasst. Eine umfassende Erhebung der Unerwünschten Ereignisse wie in KEYNOTE 052 liegt nicht vor.						
KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berichtet; SGB: Sozialgesetzbuch.						

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 52,9 % der Patienten der Studie, die in der Publikation von Carles et al. 2000 beschrieben wird, verstorben und das mediane Überleben betrug 10 Monate. Das mediane Überleben bei der von Linardou et al. 2004 beschriebenen Studie betrug 7,2 Monate (95 %-KI: [5,9; 8,5]), wobei zum Zeitpunkt der Analyse 75,0 % der Patienten verstorben waren. Für die Studie von De Santis et al. 2012 wird ein medianes Überleben von 9,3 Monaten berichtet. Hier waren zum Zeitpunkt der Analyse 92,4 % der Patienten verstorben. Sella et Kovel 2012 berichten ein medianes Überleben von 8,6 Monaten mit 52,2 % verstorbener Patienten.

Die gemeinsame Betrachtung aller Studien mit Angaben zum Gesamtüberleben zeigt, dass 173 der 215 Patienten verstarben (80,5 %) und die mittlere mediane Überlebenszeit 8,8 Monate beträgt.

Krankheitssymptomatik

Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.

Unerwünschte Ereignisse

In den Studien wurden ausschließlich die Nebenwirkungen einer Chemotherapie mittels der Allgemeinen Toxizitätskriterien erfasst. Eine umfassende Erhebung der Unerwünschten Ereignisse wie in KEYNOTE 052 liegt nicht vor. Das am häufigsten aufgetretene Unerwünschte Ereignis wird in der Studie von Kim et al. 2015 berichtet (Anämie 86,4 %). Thrombozytopenie und Neutropenie traten bei der Studie von Bellmunt et al. 2001 bei 62,5 % bzw. 56,3 % der Patienten auf. Carles et al. 2001 und Linardou et al. 2004 berichteten Granulozytopenie (35,3 %) bzw. Neutropenie (27,2 %) als die am häufigsten aufgetretenen Kategorien.

Kodierung B – Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen Chemotherapie basiert auf den Ergebnissen der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 045 (Evidenzstufe Ib).

Die Studie KEYNOTE 045 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Vergleichstherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin). Für die zulassungsrelevante Studie KEYNOTE 045 liegen Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor (07.09.2016 und 18.01.2017). Aufgrund der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

längeren Beobachtungsdauer erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens anhand der Ergebnisse des letztverfügbaren Datenschnitts (18.01.2017) (Tabelle 1-10). In der Datenauswertung der Studie KEYNOTE 045 konnte für keine Endpunktebene ein systematischer Unterschied zwischen den drei Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel statistisch nachgewiesen werden, weshalb die Ergebnisse auf Basis der gesamten Studie für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen wird.

Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 045

Studie: KEYNOTE 045 ^b	Pembrolizumab			Chemotherapie ^a			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben^f	270	170 (63,0)	10,3 [8,0; 12,3]	272	196 (72,1)	7,4 [6,3; 8,1]	0,70 [0,57; 0,86]	<0,001
Krankheitssymptomatik^g								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind.10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	266	181 (68,0)	1,4 [0,8; 1,9]	253	168 (66,4)	1,3 [0,8; 1,4]	0,82 [0,66; 1,02]	0,075
Übelkeit und Erbrechen	266	107 (40,2)	7,3 [4,8; 11,8]	253	103 (40,7)	3,6 [3,0; 6,2]	0,74 [0,56; 0,98]	0,035
Schmerzen	266	142 (53,4)	2,1 [1,7; 4,5]	253	133 (52,6)	2,1 [1,6; 3,0]	0,85 [0,67; 1,08]	0,191
Dyspnoe	266	119 (44,7)	5,9 [4,8; 7,7]	253	119 (47,0)	2,3 [2,1; 4,4]	0,64 [0,49; 0,84]	0,001
Schlaflosigkeit	266	110 (41,4)	6,0 [3,5; -]	253	109 (43,1)	3,5 [2,1; 4,6]	0,73 [0,56; 0,96]	0,025
Appetitverlust	266	120 (45,1)	6,0 [3,6; 9,3]	253	130 (51,4)	2,3 [2,1; 3,3]	0,64 [0,50; 0,83]	<0,001
Obstipation	266	109 (41,0)	7,4 [4,4; -]	253	104 (41,1)	3,4 [2,1; 7,9]	0,73 [0,55; 0,97]	0,030
Diarrhö	266	80 (30,1)	23,5 [9,3; -]	253	89 (35,2)	4,9 [3,5; 10,8]	0,60 [0,44; 0,83]	0,002
Finanzielle Schwierigkeiten	266	75 (28,2)	Not reached [9,3; -]	253	75 (29,6)	9,0 [5,2; -]	0,70 [0,50; 0,98]	0,039
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^h								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	266	140 (52,6)	3,5 [2,1; 4,9]	253	131 (51,8)	2,3 [1,9; 3,0]	0,72 [0,56; 0,92]	0,009
Körperliche Funktion	266	149 (56,0)	2,8 [2,1; 3,9]	253	146 (57,7)	2,1 [1,4; 3,0]	0,73 [0,58; 0,93]	0,010
Rollenfunktion	266	151 (56,8)	2,1 [2,1; 4,4]	253	157 (62,1)	1,4 [1,4; 1,5]	0,66 [0,52; 0,83]	<0,001
Emotionale Funktion	266	100 (37,6)	7,8 [6,2; -]	253	110 (43,5)	3,7 [2,5; 5,7]	0,59 [0,44; 0,78]	<0,001
Kognitive Funktion	266	135 (50,8)	4,8 [3,4; 6,2]	253	129 (51,0)	2,1 [2,1; 2,4]	0,73 [0,57; 0,94]	0,014
Soziale Funktion	266	145 (54,5)	3,5 [2,1; 4,8]	253	143 (56,5)	2,1 [1,6; 2,2]	0,69 [0,54; 0,88]	0,002

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 045 ^b	Pembrolizumab			Chemotherapie ^a			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	266	129 (48,5)	3,7 [3,4; 6,0]	253	128 (50,6)	2,1 [2,0; 3,0]	0,71 [0,55; 0,91]	0,007
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	266	143 (53,8)	3,4 [2,1; 3,9]	253	145 (57,3)	2,0 [1,4; 2,1]	0,72 [0,57; 0,92]	0,008
Unerwünschte Ereignisse^b								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	266	249 (93,6)	1,7 [1,1; 2,1]	255	251 (98,4)	0,4 [0,3; 0,4]	0,41 [0,34; 0,50]	<0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ⁱ	266	108 (40,6)	53,7 [34,7; 87,1]	255	104 (40,8)	Not reached [22,4; -]	0,70 [0,53; 0,93]	0,014
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	266	145 (54,5)	26,0 [20,1; 34,0]	255	163 (63,9)	4,1 [2,4; 7,1]	0,46 [0,36; 0,58]	<0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	266	26 (9,8)	Not reached [-; -]	255	33 (12,9)	Not reached [-; -]	0,52 [0,30; 0,90]	0,019
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	54 (20,3)	Not reached [-; -]	255	134 (52,5)	9,7 [6,0; 18,1]	0,25 [0,18; 0,34]	<0,001
Endokrine Erkrankungen	266	31 (11,7)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [-; -]	4,45 [1,71; 11,58]	0,002
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	152 (57,1)	13,0 [10,7; 18,1]	255	175 (68,6)	1,9 [1,0; 3,1]	0,46 [0,36; 0,57]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	158 (59,4)	11,9 [6,1; 18,0]	255	184 (72,2)	3,3 [2,7; 4,7]	0,56 [0,45; 0,70]	<0,001
Untersuchungen	266	79 (29,7)	72,1 [54,1; -]	255	91 (35,7)	Not reached [-; -]	0,54 [0,40; 0,75]	<0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	266	105 (39,5)	45,0 [33,9; 85,4]	255	98 (38,4)	Not reached [19,3; -]	0,71 [0,53; 0,95]	0,019
Erkrankungen des Nervensystems	266	58 (21,8)	Not reached [92,1; -]	255	106 (41,6)	20,9 [13,0; -]	0,35 [0,25; 0,49]	<0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	266	116 (43,6)	27,1 [18,1; 34,1]	255	127 (49,8)	9,1 [6,1; -]	0,58 [0,45; 0,75]	<0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	7 (2,6)	Not reached [-; -]	255	31 (12,2)	Not reached [-; -]	0,17 [0,07; 0,40]	<0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	13 (4,9)	Not reached [102,7; -]	255	33 (12,9)	Not reached [-; -]	0,21 [0,10; 0,43]	<0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	25 (9,4)	Not reached [-; -]	255	80 (31,4)	Not reached [-; -]	0,23 [0,14; 0,36]	<0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	21 (7,9)	102,7 [102,7; -]	255	41 (16,1)	Not reached [-; -]	0,25 [0,14; 0,46]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	22 (8,3)	Not reached [-; -]	255	38 (14,9)	Not reached [-; -]	0,40 [0,23; 0,70]	0,001
Untersuchungen	266	24 (9,0)	Not reached [-; -]	255	45 (17,6)	Not reached [-; -]	0,36 [0,21; 0,61]	<0,001
Erkrankungen des Nervensystems	266	6 (2,3)	Not reached [-; -]	255	18 (7,1)	Not reached [60,6; -]	0,22 [0,08; 0,59]	0,003

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 045 ^b	Pembrolizumab			Chemotherapie ^a			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten ^f								
Erkrankungen des Nervensystems	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	12 (4,7)	Not reached [-; -]	0,07 [0,01; 0,56]	0,012
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	266	49 (18,4)	92,4 [87,0; -]	255	19 (7,5)	Not reached [-; -]	1,77 [1,02; 3,06]	0,041
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	266	17 (6,4)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	4,88 [1,09; 21,81]	0,038
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	266	16 (6,0)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	2,21 [0,70; 6,99]	0,177
<p>a: Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin b: Datenschnitt: 18.01.2017 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate). e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) f: Anzahl der Patienten: Intention to Treat (ITT), mittlere Beobachtungsdauer: 10,4 Monate im Pembrolizumab-Arm, 8,1 Monate im Chemotherapie-Arm. g: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) h: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT) i: Mittlere Beobachtungsdauer bis zum Eintreten eines Ereignisses: 8,6 Monate im Pembrolizumab-Arm, 5,3 Monate im Chemotherapie-Arm. j: Es werden nur Ereignisse nach Systemorganklasse mit signifikanten Effekten gelistet.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala.</p>								

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie (Hazard Ratio [HR]=0,70; 95 %-KI: [0,57; 0,86]; $p < 0,001$). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu einer Chemotherapie um 30 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 10,3 Monaten und bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, bei 7,4 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 44,4 % im Pembrolizumab-Arm und 30,2 % im Chemotherapie-Arm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber einer Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegenüber Chemotherapie hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte:

- Übelkeit und Erbrechen: HR=0,74; 95 %-KI: [0,56; 0,98]; p=0,035
- Dyspnoe: HR=0,64; 95 %-KI: [0,49; 0,84]; p=0,001
- Schlaflosigkeit: HR=0,73; 95 %-KI: [0,56; 0,96]; p=0,025
- Appetitverlust: HR=0,64; 95 %-KI: [0,50; 0,83]; p<0,001
- Verstopfung: HR=0,73; 95 %-KI: [0,55; 0,97]; p=0,030
- Diarrhö: HR=0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,83]; p=0,002

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte:

- Globaler Gesundheitsstatus/LQ: HR=0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,92]; p=0,009
- Körperliche Funktion: HR=0,73; 95 %-KI: [0,58; 0,93]; p=0,010
- Rollenfunktion: HR=0,66; 95 %-KI: [0,52; 0,83]; p<0,001
- Emotionale Funktion: HR=0,59; 95 %-KI: [0,44; 0,78]; p<0,001
- Kognitive Funktion: HR=0,73; 95 %-KI: [0,57; 0,94]; p=0,014
- Soziale Funktion: HR=0,69; 95 %-KI: [0,54; 0,88]; p=0,002

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,71; 95 %-KI: [0,55; 0,91]; p=0,007) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR=0,72; 95 %-KI: [0,57; 0,92]; p=0,008) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie bei:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt: HR=0,41; 95 %-KI: [0,34; 0,50]; p<0,001
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR=0,70; 95 %-KI: [0,53; 0,93]; p=0,014
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5): HR=0,46; 95 %-KI: [0,36; 0,58]; p<0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignis: HR=0,52; 95 %-KI: [0,30; 0,90]; p=0,019.

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen nach SOC zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
 - Gesamt: HR=0,25; 95 %-KI: [0,18; 0,34]; p<0,001
 - Schwerwiegende Ereignisse: HR=0,17; 95 %-KI: [0,07; 0,40], p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5): HR=0,23; 95 %-KI: [0,14; 0,36], p<0,001
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - Gesamt: HR=0,46; 95 %-KI: [0,36; 0,57]; p<0,001
 - Schwerwiegende Ereignisse: HR=0,21; 95 %-KI: [0,10; 0,43]; p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5): HR=0,25; 95 %-KI: [0,14; 0,46]; p<0,001
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 - Gesamt: HR=0,56; 95 %-KI: [0,45; 0,70]; p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5): HR=0,40; 95 %-KI: [0,23; 0,70]; p=0,001
- Untersuchungen
 - Gesamt: HR=0,54; 95 %-KI: [0,40; 0,75], p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5): HR=0,36; 95 %-KI: [0,21; 0,61], p<0,001
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
 - Gesamt: HR=0,71; 95 %-KI: [0,53; 0,95], p=0,019
- Erkrankungen des Nervensystems
 - Gesamt: HR=0,35, 95 %-KI: [0,25; 0,49], p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5): HR=0,22, 95 %-KI: [0,08; 0,59], p=0,003
 - Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignis: HR=0,07, 95 %-KI: [0,01; 0,56], p=0,012
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
 - Gesamt: HR=0,58, 95 %-KI: [0,45; 0,75], p<0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt nach SOC zeigt sich bei Endokrinen Erkrankungen (HR=4,45; 95 %-KI: [1,71; 11,58], p=0,002) ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Im Hinblick auf die Immunvermittelten Unerwünschten Ereignisse (AEOSI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie bei Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gesamt (HR=1,77; 95 %-KI [1,02; 3,06]; p=0,041) und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (HR=4,88; 95 %-KI [1,09; 21,81]; p=0,038).

Für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) ist kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten	ja
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede

zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Kodierung A – Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten

Der Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin ergibt sich wie folgt:

- Unter Pembrolizumab lebt nach 12 Monaten jeder zweite Patient; unter einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin lebt zu Studienende durchschnittlich nur noch jeder fünfte Patient.
- Unter Pembrolizumab ist die mediane Überlebenszeit 11,0 Monate (95 %-KI: [10,0; 13,6]); somit liegt der Punktschätzer deutlich über den in den Studien mit der Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin beobachteten Punktschätzern (7,2 Monate; 8,6 Monate; 9,3 Monate; 10,0 Monate). Aufgrund der eingeschränkten Datenlage für die zVT ist keine Quantifizierung der Unsicherheit möglich.
- Unter Pembrolizumab variiert die mediane Zeit bis zum Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zwischen zwei Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Erschöpfung) und 10 Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Übelkeit und Erbrechen). Aufgrund der eingeschränkten Datenlage für die zVT ist keine Gegenüberstellung der Ergebnisse möglich.
- Unter Pembrolizumab variiert die mediane Zeit bis zum Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen zwei Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Körperliche Funktion) und neun Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Emotionale Funktion). Aufgrund der eingeschränkten Datenlage zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die zVT ist keine Gegenüberstellung der Ergebnisse möglich.
- Unter Pembrolizumab hat nach 12 Monaten weniger als die Hälfte der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses beträgt neun Monate. Der Großteil dieser Ereignisse war medizinisch gut behandelbar, nur 14 % der Patienten mussten die Studie wegen einem unerwünschten Ereignis abbrechen. Aufgrund der eingeschränkten Datenlage für die zVT ist keine Gegenüberstellung der Ergebnisse möglich. In der Studie KEYNOTE 045 (Anwendungsgebiet B) konnte eine weitgehende Vermeidung von Nebenwirkungen in allen Kategorien von Pembrolizumab gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie belegt werden. Analog zu diesen Ergebnissen ist davon auszugehen, dass sich dieser Vorteil von Pembrolizumab als immunonkologische Therapie gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie auch bei Patienten im Anwendungsgebiet A widerspiegelt.

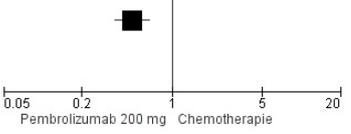
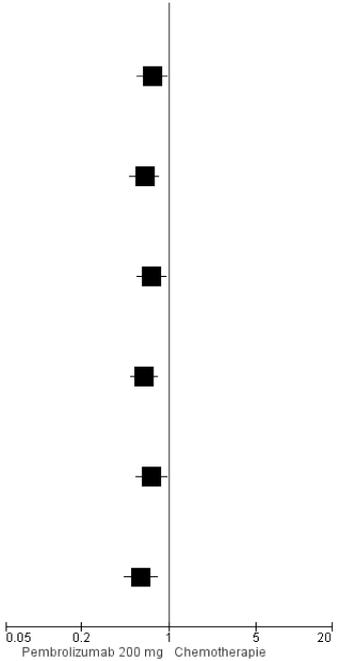
In der **Gesamtschau** ergibt sich somit in der Erstlinienbehandlung bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom für Pembrolizumab im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Mit Pembrolizumab ist nun eine wirksame und verhältnismäßig gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser Patienten mit stark eingeschränkten Therapiealternativen verfügbar.

Kodierung B – Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie

Tabelle 1-12: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,70 [0,57; 0,86] p<0,001 Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 44,4 % vs. 30,2 %	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Krankheitssymptomatik				
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Übelkeit und Erbrechen: Hazard Ratio 0,74 [0,56; 0,98] p=0,035 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Dyspnoe: Hazard Ratio 0,64 [0,49; 0,84] p=0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Schlaflosigkeit: Hazard Ratio 0,73 [0,56; 0,96] p=0,025 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Appetitverlust: Hazard Ratio 0,64 [0,50; 0,83] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Verstopfung: Hazard Ratio 0,73 [0,55; 0,97] p=0,030 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Diarrhö: Hazard Ratio 0,60 [0,44; 0,83] p=0,002	Beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ^a	Wahr- scheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Globaler Gesundheitsstatus/LQ: Hazard Ratio 0,72 [0,56; 0,92] p=0,009 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Körperliche Funktion: Hazard Ratio 0,73 [0,58; 0,93] p=0,010 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Rollenfunktion: Hazard Ratio 0,66 [0,52; 0,83] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Emotionale Funktion: Hazard Ratio 0,59 [0,44; 0,78] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Kognitive Funktion: Hazard Ratio 0,73 [0,57; 0,94] p=0,014 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Soziale Funktion: Hazard Ratio 0,69 [0,54; 0,88] p=0,002	Beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
EQ-5D VAS	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte: Hazard Ratio 0,71 [0,55; 0,91] p=0,007	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse (Mediane Behandlungsdauer: 3,4 Monate vs. 1,5 Monate)				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Hazard Ratio 0,70 [0,53; 0,93] p=0,014 Anteil der Patienten mit Ereignis: 40,6 % vs. 40,8 %	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Hazard Ratio 0,46 [0,36; 0,58] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 54,5 % vs. 63,9 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Hazard Ratio 0,52 [0,30; 0,90] p=0,019 Anteil der Patienten mit Ereignis: 9,8 % vs. 12,9 %	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse				
Endokrine Erkrankungen	Hazard Ratio 4,45 [1,71; 11,58] p=0,002 Anteil der Patienten mit Ereignis: 11,7 % vs. 2,0 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ^a	Wahr- scheinlichkeit des Zusatznutzens
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hazard Ratio 0,71 [0,53; 0,95] p=0,019 Anteil der Patienten mit Ereignis: 39,5 % vs. 38,4 %	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hazard Ratio 0,58 [0,45; 0,75] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 43,6 % vs. 49,8 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hazard Ratio 0,23 [0,14; 0,36] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 9,4 % vs. 31,4 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Hazard Ratio 0,25 [0,14; 0,46] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 7,9 % vs. 16,1 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hazard Ratio 0,40 [0,23; 0,70] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 8,3 % vs. 14,9 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Untersuchungen	Hazard Ratio 0,36 [0,21; 0,61] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 9,0 % vs. 17,6 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen des Nervensystems	Hazard Ratio 0,22 [0,08; 0,59] p=0,003 Anteil der Patienten mit Ereignis: 2,3 % vs. 7,1 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse				
Erkrankungen des Nervensystems	Hazard Ratio 0,07 [0,01; 0,56] p=0,012 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,4 % vs. 4,7 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)				
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Hazard Ratio 1,77 [1,02; 3,06] p=0,041 Anteil der Patienten mit Ereignis: 18,4 % vs. 7,5 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ^a	Wahr- scheinlichkeit des Zusatznutzens
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Hazard Ratio 4,88 [1,09; 21,81] p=0,038 Anteil der Patienten mit Ereignis: 6,4 % vs. 0,8 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
<p>a: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 045 wurde patientenindividuell im Kontrollarm folgende Chemotherapien ausgewählt: Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin.</p> <p>AEO SI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Adverse Events of Special Interest); AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala.</p>				

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie (HR=0,70; 95 %-KI: [0,57; 0,86]; p<0,001). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu einer Chemotherapie um 30 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 10,3 Monate im Pembrolizumab-Arm und 7,4 Monate im Chemotherapie-Arm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Übelkeit und Erbrechen: HR=0,74; 95 %-KI: [0,56; 0,98]; p=0,035
- Dyspnoe: HR=0,64; 95 %-KI: [0,49; 0,84]; p=0,001
- Schlaflosigkeit: HR=0,73; 95 %-KI: [0,56; 0,96]; p=0,025
- Appetitverlust: HR=0,64; 95 %-KI: [0,50; 0,83]; p<0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Verstopfung: HR=0,73; 95 %-KI: [0,55; 0,97]; p=0,030
- Diarrhö: HR=0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,83]; p=0,002.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Insgesamt kann über die Mehrheit der Symptomskalen hinweg durch die Behandlung mit Pembrolizumab von einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Für die Patienten stellt sich unter Pembrolizumab eine Abschwächung schwerwiegender bzw. eine bedeutsame Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen ein. Somit zeigt sich für die Patienten unter Pembrolizumab eine spürbare Linderung der Erkrankung.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen bis erheblichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in den folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Globaler Gesundheitsstatus/LQ: HR=0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,92]; p=0,009
- Körperliche Funktion: HR=0,73; 95 %-KI: [0,58; 0,93]; p=0,010
- Rollenfunktion: HR=0,66; 95 %-KI: [0,52; 0,83]; p<0,001
- Emotionale Funktion: HR=0,59; 95 %-KI: [0,44; 0,78]; p<0,001
- Kognitive Funktion: HR=0,73; 95 %-KI: [0,57; 0,94]; p=0,014
- Soziale Funktion: HR=0,69; 95 %-KI: [0,54; 0,88]; p=0,002

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei der VAS des EQ-5D zeigt sich bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,71; 95 %-KI: [0,55; 0,91]; p=0,007) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für die Patienten stellt sich durch die Behandlung mit Pembrolizumab eine bedeutsame bis erhebliche Verbesserung der Lebensqualität ein, die sich ohne Ausnahme in sämtlichen

Domänen der erhobenen Fragebögen hinweg widerspiegelt. Somit zeigt sich für die Patienten unter Pembrolizumab eine spürbare Linderung der Erkrankung. Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer bisher nicht erreichten deutlichen bis großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen bis erheblichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse

Ereignisse, die über mehrere Operationalisierungen hinweg einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen aufweisen, werden lediglich in der Kategorie mit dem höchsten Schweregrad erwähnt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapien bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (HR=0,70; 95 %-KI: [0,53; 0,93]; p=0,014).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapien bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3–5) (HR=0,46; 95 %-KI: [0,36; 0,58]; p<0,001).

Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapien bei Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (HR=0,52; 95 %-KI: [0,30; 0,90]; p=0,019).

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt zeigt sich in den folgenden SOC ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR=0,71; 95 %-KI: [0,53; 0,95], p=0,019),
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR=0,58, 95 %-KI: [0,45; 0,75], p<0,001).

Dem steht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in den SOC Endokrine Erkrankungen (HR=4,45; 95 %-KI: [1,71; 11,58], p=0,002) gegenüber.

Bei den Spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3–5) zeigt sich in den folgenden SOC ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR=0,23; 95 %-KI: [0,14; 0,36],

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR=0,25; 95 %-KI: [0,14; 0,46]; p<0,001),
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR=0,40; 95 %-KI: [0,23; 0,70]; p<0,001),
- Untersuchungen (HR=0,36; 95 %-KI: [0,21; 0,61], p<0,001) und
- Erkrankungen des Nervensystems (HR=0,22, 95 %-KI: [0,08; 0,59], p=0,003).

Ferner zeigt sich bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch geführt haben, in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR=0,07, 95 %-KI: [0,01; 0,56], p=0,012) ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Im Hinblick auf den Bereich der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) ist ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie in zwei Kategorien zu verzeichnen:

- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt (HR=1,77; 95 %-KI [1,02; 3,06]; p=0,041) und
- Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (HR=4,88; 95 %-KI [1,09; 21,81]; p=0,038).

Nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung oder nach Absetzen von Pembrolizumab klangen die meisten der Nebenwirkungen wieder ab. Für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) ist kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist insbesondere wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine weitgehende Vermeidung insbesondere Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) im Vergleich zur Chemotherapie (betroffene Patienten: 54,5 % im Pembrolizumab-Arm, 63,9 % im Chemotherapie-Arm) mit einem sehr viel späteren Eintreten, die durch die negativen Effekte bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen nicht infrage gestellt werden. Zudem konnte auch die Häufigkeit an Unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch geführt haben (9,8 % im Pembrolizumab-Arm, 12,9 % im Chemotherapie-Arm), bedeutsam vermieden werden. Insgesamt kann durch die Behandlung mit Pembrolizumab von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und der Verträglichkeit ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber einer Chemotherapie mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin bei erwachsenen Patienten nach vorheriger Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms mittels Platin-haltiger Chemotherapie. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab das Sterberisiko, das Auftreten schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen und führt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten. Daher ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Kodierung A:

Zielpopulation für das Anwendungsgebiet mit der Kodierung A sind Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind.

Kodierung B:

Zielpopulation für das Anwendungsgebiet mit der Kodierung B sind Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie.

Der Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist in den Anwendungsgebieten A und B neben Patienten im Stadium IV (metastasierendes Harnblasenkarzinom) auch für Patienten relevant, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und trotz Therapie ins Stadium IV fortschreitet (lokal fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom).

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen sowie als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Kodierung A – Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten

Die Standard-Erstlinienchemotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms ist eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie, deren Wirksamkeit in zahlreichen klinischen Studien untersucht wurde. Eine relevante Anzahl von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom ist allerdings aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin oder der Komorbiditäten nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet. Für Patienten, die „nicht fit“ für Cisplatin sind, wurde bisher noch keine Standardtherapie definiert.

Für dieses Patientenkollektiv wird in den Leitlinien eine Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin empfohlen. In einer randomisierten Phase-II/III-Studie wurde jedoch gezeigt, dass für die Patienten, die „nicht fit“ für Cisplatin waren, die Carboplatin-Kombinationschemotherapie mit einer geringen Wirksamkeit und hoher Toxizität verbunden war. Für die Population der Cisplatin-ungeeigneten Patienten besteht demnach ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen.

Den Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom kann mit Pembrolizumab eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser lebensbedrohlichen Erkrankung angeboten werden, für die die Therapiemöglichkeiten bisher sehr eingeschränkt sind.

Kodierung B – Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie

Für die Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie stehen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung.

Für Patienten mit einem Spätrezidiv nach einer Cisplatin-basierten Therapie in der Erstlinientherapie (Progress der Erkrankung >6 Monate nach Ende der Behandlung) ist grundsätzlich die Re-Therapie mit einer Cisplatin-basierten Therapie möglich. Für Patienten mit einem Frührezidiv nach Versagen einer Cisplatin-basierten Therapie in der Erstlinientherapie (Progress der Erkrankung ≤6 Monate nach Ende der Behandlung) wird eine erneute Behandlung mit Cisplatin-basierten Therapien nicht empfohlen. Für diese Patienten ist deshalb Vinflunin derzeitiger Therapiestandard.

Für dieses Anwendungsgebiet liegt nur wenig hochwertige Evidenz aus klinischen Studien vor. In einer randomisierten Phase-III-Studie konnte für Vinflunin ein medianes Gesamtüberleben von 6,9 Monaten gezeigt werden. Neben den in Deutschland eingesetzten Chemotherapien, ist seit Juni 2017 auch eine Behandlung mit dem Checkpoint-Inhibitor Nivolumab möglich. In einer einarmigen Studie lag das mediane Gesamtüberleben bei 8,7 Monaten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Pembrolizumab steht eine neue Therapie zur Verfügung, mit der alle Erwartungen (Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, eine Verbesserung der Lebensqualität sowie die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen) an ein Therapeutikum für den Einsatz in der Zweitlinie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom erfüllt werden können. Aus den vorgelegten Analysen der Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 045 (Evidenzstufe 1b) zeigt sich ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber der Chemotherapie bei weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen, einer weniger ausgeprägten Symptomatik und zugleich verbesserten Lebensqualität.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten	815–1.420
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie	1.125–1.494

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind	Nicht quantifizierbar	815–1.420
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Erheblich	1.125–1.494
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten	106.319,36 €	86.650.278,40 € 150.973.491,20 €
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie	106.319,36 €	119.609.280,00 € 158.841.123,84 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
206.259.558,40 €
309.814.615,04 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind	106.319,36 €	86.650.278,40 € 150.973.491,20 €
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie	106.319,36 €	119.609.280,00 € 158.841.123,84 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
206.259.558,40 €
309.814.615,04 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten	Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®])+ Gemcitabin (GEMCITABIN KABI [®])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind	16.335,81 €	13.313.685,15 € 23.196.850,20 €
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Cisplatin (CISPLATIN ACCORD [®])+ Gemcitabin (GEMCITABIN KABI [®])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie	17.018,05 € 17.119,32 €	19.145.306,25 € 25.576.264,08 €
		Vinflunin (JAVLOR [®])		67.925,20 €	76.415.850,00 € 101.480.248,80 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

- Immunvermittelte Nebenwirkungen
- Infusionsbedingte Reaktionen

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