

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: 20.12.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
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.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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).....	14
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 aus dem matching-basierten indirekten Vergleich ...	22
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AEOSI	Adverse Event of Special Interest (Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis)
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
APaT	All Patients as Treated
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Kombinierter positiver Score (Combined Positive Score)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
KI	Konfidenzintervall
LQ	Lebensqualität
MAIC	Matching-basierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison)
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
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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

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

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

<b>Name:</b>	Dr. med. Alexa Meyer
<b>Position:</b>	Head Market Access Oncology
<b>Adresse:</b>	Lindenplatz 1 85540 Haar
<b>Telefon:</b>	+49-162-100 7857
<b>Fax:</b>	+49 89 4561-1276
<b>E-Mail:</b>	alexameyer@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Merck Sharp & Dohme Limited
<b>Anschrift:</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem <b>Niederlande</b>

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „anti-programmed cell death-1“- (PD-1)-Antikörper)
<b>Handelsname:</b>	KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>ATC-Code:</b>	L01XC18
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; PD-1: Programmed Cell Death 1.	

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: Atezolizumab ein PD-L1-Antikörper.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter den weiteren zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet „lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind“ werden folgende Hauptgruppen unterschieden:

- Hauptgruppe I – Chemotherapien: Doxorubicin, Methotrexat
- Hauptgruppe II – Antikörper: 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 <sup>a</sup>
<p><b>KEYTRUDA®</b> (Pembrolizumab) ist als 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) <math>\geq 10</math> exprimieren, angezeigt.</p> <p>(siehe Abschnitt 5.1<sup>b</sup>)</p>	06.07.2018	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p><b>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation: Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</b></p> <p><u>KEYNOTE-052: Offene Studie bei Patienten mit Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind</u></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurden in KEYNOTE-052, einer multizentrischen, offenen Studie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, untersucht. (...)</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studie KEYNOTE 052 sind der Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>CPS: Kombiniertes positives Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.</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 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	12.12.2018
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. <sup>a</sup>	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 in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
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
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
<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; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren	Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Unter einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes wird die Kombinationstherapie mit Carboplatin+Gemcitabin berücksichtigt.

CPS: Kombiniertes positives Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

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<sup>®</sup> ist als 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)  $\geq 10$  exprimieren, angezeigt.

Für die Population der Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 24.03.2017 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt und im Beratungsgespräch am 28.09.2018 bestätigt:

- Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. Trotz der Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln stellt nach Aussage des G-BA die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin einen geeigneten Komparator dar.

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.

## 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)*

### **Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren**

Nach der Einschränkung des Anwendungsgebietes durch Beschluss der EU-Kommission vom 06.07.2018 ergibt sich als Ziel der vorliegenden Untersuchung die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens einer Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) 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 CPS  $\geq 10$  exprimieren. Der medizinische Nutzen von Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde bereits mit Erteilung der europäischen Zulassung bestätigt.

Für Pembrolizumab stellt die einarmige Studie KEYNOTE 052 in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet die zurzeit beste verfügbare Evidenz dar. Ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator kann aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt werden. Für die zVT wurden vier einarmige Studien sowie ein Studienarm aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) und eine retrospektive Studie identifiziert.

Infolgedessen erfolgt der Therapievergleich für diese Nutzenbewertung zwischen Patienten der KEYNOTE 052, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren und den Gesamtpopulationen aus den Studien mit der zVT. Ergänzend zur deskriptiven Gegenüberstellung lassen sich die therapeutischen Unterschiede zwischen Pembrolizumab und der zVT mittels matching-basiertem indirekten Vergleich (MAIC) quantifizieren.

Die Studie KEYNOTE 052 ist eine offene, multizentrische, einarmige, nicht-randomisierte Phase-II-Zulassungsstudie. Für die Studie KEYNOTE 052 liegen Ergebnisse von drei Datenschnitten vor (01.09.2016, 09.03.2017 und 30.11.2017). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt aufgrund der längeren Beobachtungsdauer anhand der Ergebnisse des letztverfügbaren Datenschnitts (30.11.2017). Daten zur Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen für insgesamt 253 Patienten vor.

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 <sup>a</sup>				
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 in % [95 %-KI]
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	110	57 (51,8)	18,5 [12,2; -]	76,31 [67,20; 83,21]	60,68 [50,88; 69,13]
<b>Morbidität</b>					
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30)</b>	<b>N<sup>d</sup></b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Ereigniszeit<sup>e</sup> in Monaten [95 %-KI]</b>		
Erschöpfung	109	68 (62,4)	2,3 [1,2; 4,8]		
Übelkeit und Erbrechen	109	35 (32,1)	Nicht erreicht [6,5; -]		
Schmerzen	109	49 (45,0)	6,3 [3,5; -]		
Dyspnoe	109	46 (42,2)	4,9 [2,3; -]		
Schlaflosigkeit	109	47 (43,1)	6,3 [2,3; -]		
Appetitverlust	109	46 (42,2)	9,0 [3,6; -]		
Verstopfung	109	44 (40,4)	9,0 [3,7; -]		
Diarrhö	109	43 (39,4)	7,7 [6,4; 24,1]		
Finanzielle Schwierigkeiten <sup>e</sup>	109	28 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30)</b>	<b>N<sup>d</sup></b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Ereigniszeit<sup>e</sup> in Monaten [95 %-KI]</b>		
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	109	53 (48,6)	4,9 [2,1; -]		
Körperliche Funktion	109	55 (50,5)	4,9 [2,1; 11,8]		
Rollenfunktion	109	55 (50,5)	4,9 [2,3; 8,0]		
Emotionale Funktion	109	37 (33,9)	17,5 [6,7; -]		
Kognitive Funktion	109	54 (49,5)	4,9 [2,1; 9,7]		
Soziale Funktion	109	58 (53,2)	3,3 [2,1; 6,2]		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ... (EQ-5D VAS)</b>	<b>N<sup>d</sup></b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Ereigniszeit<sup>e</sup> in Monaten [95 %-KI]</b>		
...10 Punkte	109	53 (48,6)	6,4 [1,4; -]		
...7 Punkte	109	57 (52,3)	3,5 [1,3; 7,8]		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
<b>Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses</b>	<b>N<sup>b</sup></b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Mediane Ereigniszeit<sup>e</sup> in Monaten [95 %-KI]</b>		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	110	109 (99,1)	0,5 [0,3; 0,7]		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	110	59 (53,6)	8,0 [6,4; 11,8]		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	110	68 (61,8)	5,4 [2,8; 7,8]		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	KEYNOTE 052 <sup>a</sup>				
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 in % [95 %-KI]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	110	26 (23,6)		Nicht erreicht [17,0; -]	
<p>a: Datenschnitt 30.11.2017  b: All Patients as Treated Population (APaT)  c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  d: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set  e: Die EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt gemäß SGB V betrachtet und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.</p> <p>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; SGB: Sozialgesetzbuch.</p>					

*Gesamtüberleben*

Die Studie KEYNOTE 052 umfasst 110 Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren. Von diesen sind bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.11.2017 57 Patienten verstorben (51,8 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt 18,5 Monate (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [12,2; -]). Die Überlebensrate zu Monat 6 beträgt 76,31 % (95 %-KI: [67,20; 83,21]) und zu Monat 12 60,68 % (95 %-KI: [50,88; 69,13]).

*Krankheitssymptomatik*

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte lag für die EORTC QLQ (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)-C30 Symptomskalen zwischen 32,1 % (Subskala Übelkeit und Erbrechen) und 62,4 % (Subskala Ermüdung). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik lag zwischen 2,3 (Subskala Ermüdung) und 9,0 Monaten (Subskalen Appetitverlust und Verstopfung). In den Subskalen Übelkeit und Erbrechen wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik nicht erreicht.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte lag für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zwischen 33,9 % (Emotionale Funktion) und 53,2 % (Soziale Funktion). Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung lag zwischen 4,9 Monaten (Subskalen Globaler Gesundheitsstatus, Körperliche Funktion, Rollenfunktion und Kognitive Funktion) und 17,5 Monaten (Emotionale Funktion).

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 bzw. 7 Punkte lag für die Visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D bei 48,6 % bzw. 52,3 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung beträgt 6,4 Monate (10 Punkte) bzw. 3,5 Monate (7 Punkte).

*Unerwünschte Ereignisse*

Für 109 (99,1 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein Unerwünschtes Ereignis berichtet. Bei 59 Patienten (53,6 %) trat ein Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, bei 68 Patienten (61,8 %) ein Schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 und bei 26 Patienten (23,6 %) ein Unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Die am häufigsten vorkommenden Spezifischen unerwünschten Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse sind Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (74 Patienten [67,3 %]) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (68 Patienten [61,8 %]).

Unter den mit Pembrolizumab behandelten Patienten wiesen 38 (34,5 %) ein Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (AEOSI) auf. Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse wurden von 6 Patienten (5,5 %) berichtet und bei 11 Patienten (10,0 %) traten Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3–5 auf.

## 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
<b>Endpunkte</b>	NB	N=17	N=56	N=119	N=23	NB
<b>Mortalität</b>						
<b>Gesamtüberleben</b>						
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
<b>Morbidität</b>						
Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.						
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.						
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>						
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*

In der von Carles et al. 2000 beschriebenen Studie waren zum Zeitpunkt der Analyse 52,9 % der Patienten verstorben. Das mediane Überleben betrug 10 Monate. Linardou et al. 2004 berichtet über ein medianes Überleben von 7,2 Monate (95 %-KI: [5,9; 8,5]), wobei zum Zeitpunkt der Analyse 75,0 % der Patienten verstorben waren. Für die Studie EORTC 30986 (De Santis et al. 2012) wird ein medianes Überleben von 9,3 Monaten angegeben. Hier waren zum Zeitpunkt der Analyse 92,4 % der Patienten verstorben. Sella et Kovel 2012 verzeichneten ein medianes Überleben von 8,6 Monaten bei 52,2 % verstorbenen Patienten.

Aus der Gesamtheit der Studien, welche Auswertungen für das Gesamtüberleben ausweisen, resultieren insgesamt 173 verstorbene von 215 Patienten (80,5 %). Die mittlere mediane Überlebenszeit beträgt 8,8 Monate.

### *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 in diesen Studien nicht vor. Das am häufigsten aufgetretene unerwünschte Ereignis wird in der Studie von Kim et al. 2015 berichtet (Anämie 86,4 %). Thrombozytopenien und Neutropenien traten in der Studie von Bellmunt et al. 2001 bei 62,5 % bzw. 56,3 % der Patienten auf. Carles et al. 2000 und Linardou et al. 2004 nennen Granulozytopenien (35,3 %) bzw. Neutropenien (27,2 %) als die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in ihren Studien.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse aus dem matching-basierten indirekten Vergleich

Endpunkt	Pembrolizumab <sup>a</sup>		Carboplatin/ Gemcitabin		Pembrolizumab <sup>a</sup> vs. Carboplatin/Gemcitabin	
	N	Patienten mit Ereignis <sup>c</sup> , n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis <sup>c</sup> , n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Gesamtüberleben	75,4	32 (42,4)	175	152 (86,9)	0,33 [0,22; 0,48]	< 0,001 <sup>d</sup>
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis, n (%)	Peto Odds Ratio [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>
Neutropenien	75,4	0,0 (0,00)	173	77 (44,51)	0,13 [0,07; 0,23]	< 0,001 <sup>e</sup>
Thrombozyto- penien	75,4	0,0 (0,00)	173	66 (38,15)	0,14 [0,08; 0,26]	< 0,001 <sup>e</sup>
Schwerewiegende AEOSI	75,4	1,76 (2,33)	173	0 (0,00) <sup>f</sup>	27,20 [1,09; 681,91]	0,044 <sup>e</sup>
Schwere AEOSI (CTCAE Grad 3-5)	75,4	5,69 (7,55)	173	0 (0,00) <sup>f</sup>	28,70 [4,73; 174,23]	< 0,001 <sup>e</sup>

a: Datenschnitt: 30.11.2017. Patienten der KEYNOTE 052, die nach dem Datenschnitt weiterbeobachtet wurden, sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert

b: Gepooltes N von De Santis et al (2012) und Linardou et al (2004)

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

e: Zweiseitiger p-Wert (asymptotisch aus Berechnung des Peto Odds Ratio)

f: Keine Angaben verfügbar; Annahme: Keine Ereignisse aufgetreten.

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall.

Aus der Berechnung des matching-basierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben resultiert ein deutlicher Vorteil für Pembrolizumab, der mit einem Hazard Ratio von 0,33 nicht allein durch Verzerrungen erklärt werden kann (95 %-KI: [0,22; 0,48];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 1-10).

*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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
CPS: Kombinerter positiver Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

*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)*

### **Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren**

Für das vorliegende Anwendungsgebiet für Pembrolizumab 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 CPS  $\geq$  10 exprimieren, lässt sich ein Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin wie folgt begründen:

- Patienten unter Pembrolizumab weisen mit 18,5 Monaten (95 %-KI: [12,2; - ]) eine deutlich längere mediane Überlebenszeit auf als unter der Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin. Hier werden Schätzwerte von 7,2 Monaten, 8,6 Monaten, 9,3 Monaten und 10,0 Monaten berichtet. Zudem konnte anhand des MAIC die längere Überlebenszeit unter Pembrolizumab mit einem HR von 0,33 (95 %-KI: [0,22; 0,48];  $p < 0,001$ ) statistisch nachgewiesen werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Unter Pembrolizumab variiert die mediane Zeit bis zum Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zwischen 2,3 Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Ermüdung) und 9,0 Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskalen Appetitverlust und Verstopfung). In den Subskalen Übelkeit und Erbrechen wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik nicht erreicht. Für die Studien mit der vom G-BA vorgegebenen zVT liegen zu diesem Endpunkt keine Daten vor.
- Die mediane Zeit bis zum Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beträgt unter einer Behandlung mit Pembrolizumab zwischen 3,3 (EORTC QLQ-C30 Subskala Soziale Funktion) und 17,5 Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Emotionale Funktion). Für die Studien mit der vom G-BA vorgegebenen zVT liegen zu diesem Endpunkt keine Daten vor.
- Unter Pembrolizumab beträgt die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses acht Monate. Der Großteil dieser Ereignisse inklusive der aufgetretenen immunvermittelten Nebenwirkungen war medizinisch gut behandelbar. Nur 23,6 % der Patienten mussten die Behandlung mit Pembrolizumab aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrechen. Für die Studien mit der vom G-BA vorgegebenen zVT liegen zu diesem Endpunkt keine Daten vor. Aus der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms ist bekannt, dass Nebenwirkungen aller Kategorien bei Pembrolizumab gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie vermieden werden können. Analog zu diesen Ergebnissen ist davon auszugehen, dass sich dieser Vorteil von Pembrolizumab als immunonkologische Therapie gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie auch bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet widerspiegelt.

**Gesamtfazit**

In der Gesamtschau steht somit ein bedeutend längeres Gesamtüberleben der Patienten unter einer Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zur Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin im Fokus der Nutzenbewertung. Dabei erreichen die beobachteten Vorteile von Pembrolizumab ein Ausmaß, welches nicht allein durch Verzerrung erklärt werden kann. Für die Erstlinienbehandlung bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom bei Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, liegt somit eine gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Darüber hinaus existiert im klinischen Alltag bislang noch kein einheitlicher Therapiestandard für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten. Aufgrund der stark eingeschränkten Therapieoptionen besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapiealternativen (siehe auch Ausführungen in Modul 3A, Abschnitt 3.2.2). Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse zeigen, dass Pembrolizumab im Vergleich zu bisherigen Behandlungsalternativen eine deutlich wirksamere Therapieoption darstellt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

In der Gesamtschau aller vorliegenden Informationen ergibt sich unter Berücksichtigung der eingeschränkten Evidenzlage ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Mit Pembrolizumab ist nun eine gegenüber der zVT deutlich wirksamere und verhältnismäßig gut verträgliche Therapieoption in einem Anwendungsgebiet mit stark eingeschränkten Therapiealternativen verfügbar.

## 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)*

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 und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren.

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 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 Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, 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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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+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.

Das sehr gute Wirk- und Sicherheitsprofil von Pembrolizumab konnte bereits zuvor in Studien zur Behandlung des Melanoms, des Hodgkin Lymphoms und des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms gezeigt werden. Auch in der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Zulassungsstudie KEYNOTE 052 wurde die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bestätigt. Den Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, kann mit Pembrolizumab somit eine dringend benötigte neue Behandlungsoption angeboten werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 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 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren	243-424
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
CPS: Kombiniertes positives Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 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.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Nicht quantifizierbar	243-424
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
CPS: Kombiniertes positives Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.				

### 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 1-14 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 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	105.305,65 €	25.589.272,95 € - 44.649.595,60 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
CPS: Kombiniertes positives Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
25.589.272,95 € - 44.649.595,60 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch 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)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren	105.305,65 €	25.589.272,95 € - 44.649.595,60 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
CPS: Kombiniertes positives Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.				

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
25.589.272,95 € - 44.649.595,60 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Geben Sie in Tabelle 1-18 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. 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)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Carboplatin (CARBOPLATIN KABI®)+Gemcitabin (GEMCITABIN VENUS®)	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	13.035,94 €	3.167.733,42 €- 5.527.238,56 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
CPS: Kombiniertes positives Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.					

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

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

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

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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.