

IQWiG-Berichte – Nr. 744

**Pembrolizumab
(Urothelkarzinom
Erstlinientherapie) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-89
Version: 1.0
Stand: 27.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-89

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Sophie Thiemann
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Charlotte Guddat
- Ulrike Lampert
- Vjollcë Olluri
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	10
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	11
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	11
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	12
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	13
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	13
2.7.3.2 Studienpool	15
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	15
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	15
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	15
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	15
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	16
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	16
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	16

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	17
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	17
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	17
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	18
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	18
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	19
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	19
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	19
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	19
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	25
3.2.1	Behandlungsdauer	25
3.2.2	Verbrauch	25
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	25
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	26
3.2.6	Versorgungsanteile	26
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	26
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	27
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	27
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	27
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
5	Literatur	31
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	4
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	6
Tabelle 5: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 6: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	27
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	27
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CPS	Combined positive Score (kombinierter positiver Score)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKR	Gemeinsames Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison (Matching-adjustierter indirekter Vergleich)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
Tis	in situ Tumor
TNM	Tumor Node Metastasis (Tumor, Lymphknoten, Metastasen)
TUR	transurethrale Resektion
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) hat für Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms im ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet erstmalig zum 11.09.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der G-BA hat am 02.08.2018 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst [1]. Dies beruht auf dem Beschluss der EU-Kommission vom 06.07.2018 zu einer Zulassungseinschränkung. Aufgrund von Daten einer noch laufenden klinischen Studie zu Pembrolizumab, in der sich ein verringertes Überleben in der Erstlinienbehandlung des Urothelkarzinoms bei Erwachsenen mit einer geringen Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression zeigte [2-5] wurde die Zulassung folgendermaßen geändert: Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt [4,5]. Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in der Indikation des Urothelkarzinoms nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie (siehe Dossierbewertung A17-46 [6]) ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2018 übermittelt.

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien

für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [7]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [8]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms im ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet erstmalig zum 11.09.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der G-BA hat jetzt am 02.08.2018 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst. Dies beruht auf dem Beschluss der EU-Kommission vom 06.07.2018 zu einer Zulassungseinschränkung, da sich in einer noch laufenden klinischen Studie zu Pembrolizumab ein verringertes Überleben in der Erstlinienbehandlung des Urothelkarzinoms bei Erwachsenen mit einer geringen Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression zeigte. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in der Monotherapie im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumore PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
CPS: kombinierter positiver Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

Wie bereits im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie (dazugehörige Dossierbewertung A17-46) benennt der pU für die vorliegende Fragestellung Carboplatin + Gemcitabin als einzig relevante Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU keine Konsequenz, da die vorgelegten Daten für die Bewertung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht geeignet sind.

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

Ergebnisse

Wie bereits im Dossier vom 11.09.2017 legt der pU in seinem aktuellen Dossier einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, der auf der unverändert lückenhaften Datenlage beruht. In denen vom pU identifizierten Studien zu Carboplatin + Gemcitabin liegen nur wenige Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Die Datenlage ist weiterhin nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Die vorläufigen Ergebnisse der noch laufenden randomisiert kontrollierten Studie (RCT) KEYNOTE 361, die zur Einschränkung des ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiets geführt haben, bekräftigen diese Einschätzung. Für die Nutzenbewertung sind aussagekräftige Ergebnisse der oben genannten RCT zu allen patientenrelevanten Endpunkten abzuwarten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab.

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
CPS: kombinierter positiver Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in der Monotherapie im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CPS: kombinierter positiver Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1	

Wie bereits im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie [9] (dazugehörige Dossierbewertung A17-46 [6]) benennt der pU für die vorliegende Fragestellung Carboplatin + Gemcitabin als einzig relevante Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU keine Konsequenz, da die vorgelegten Daten für die Bewertung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht geeignet sind (siehe auch Abschnitt 2.3).

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Pembrolizumab (Stand zum 01.11.2018)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 05.10.2018)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 02.10.2018)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.10.2018)

- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.10.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 07.01.2019)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

Der pU legt einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Dieser ist jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden dargelegt.

Studienpool des pU

Wie auch für sein Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zieht der pU auch für das aktuelle Anwendungsgebiet keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Pembrolizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran. Er gibt an, keine relevante RCT identifiziert zu haben. Zwar findet der pU bei seiner Suche eine RCT im aktuellen Anwendungsgebiet, schließt diese jedoch aufgrund eines nicht verfügbaren Ergebnisberichts aus (siehe weiter unten Ausführungen zur Studie KEYNOTE 361) [10]. Er legt daher einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien zu Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin vor.

Die vom pU vorgelegten Studien sind dieselben Studien, die er auch in seinem Dossier vom 11.09.2017 vorgelegt hat. Für Pembrolizumab ist dies die 1-armige Studie KEYNOTE 052 [11,12]. Für Carboplatin + Gemcitabin sind es insgesamt die 6 Studien Bellmunt 2001 [13], Carles 2000 [14], Linardou 2004 [15], De Santis 2012 [16,17], Sella 2012 [18] und Kim 2015 [19]. Dabei handelt es sich mit Ausnahme von De Santis 2012 (RCT) und Kim 2015 (retrospektive Vergleichsstudie) um 1-armige Studien.

Detaillierte Angaben zu den Charakteristika der oben genannten Studien sowie Angaben zu den Interventionen sind der Dossierbewertung zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zu entnehmen (siehe dazu Dossierbewertung A17-46, Abschnitt 2.3.1 und Anhang A [6]). Gemäß der Einschränkung des Anwendungsgebiets legt der pU im aktuellen Dossier für die Studie mit Pembrolizumab (KEYNOTE 052) nun Daten für die Patientinnen und Patienten vor, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren. Es wurden insgesamt 370 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 110 Patientinnen und Patienten einen Tumor hatten, der PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimierte (relevante Population für die vorliegende Nutzenbewertung). Für die Studien mit Carboplatin + Gemcitabin liegen laut pU keine Angaben zur PD-L1-Expression vor, sodass er hierfür jeweils Gesamtpopulation der Studien heranzieht.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens

Für die Studie KEYNOTE 052 stellt der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben (und einige Surrogatendpunkte) Ergebnisse zu 3 Datenschnitten dar (letzter Datenschnitt: 30.11.2017). Der pU präsentiert analog zu seinem Vorgehen im Dossier vom 11.09.2017 einen Vergleich aus den einzelnen Armen der Studien zu Pembrolizumab mit denen zu Carboplatin + Gemcitabin. Außerdem führt der pU für die aktuelle Nutzenbewertung einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) durch.

Unbenommen dessen, dass der pU nun auch einen MAIC vorlegt, bleibt die bereits in der Dossierbewertung A17-46 beschriebene grundsätzliche Kritik an der Datenlage für die Ableitung des Zusatznutzens bestehen. So beruhen die vom pU durchgeführten Vergleiche auf derselben lückenhaften Datenlage wie in der Dossierbewertung A17-46 ausführlich beschrieben. In den vom pU identifizierten Studien zu Carboplatin + Gemcitabin liegen nur wenige Daten zu patientenrelevanten Endpunkte vor. Das mediane Gesamtüberleben in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population beträgt in der Studie KEYNOTE 052 18,5 Monate, in den Vergleichsstudien zu Carboplatin + Gemcitabin 7,2 bis 10 Monate. Die vom pU präsentierten Effekte sind nicht ausreichend groß, um hinreichend sicher ausschließen zu können, dass Unterschiede allein durch Verzerrung zustande kommen. Insbesondere die Daten einer noch laufenden RCT bekräftigen die Einschätzung, dass die vom pU vorgelegten Daten nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind.

Neue Erkenntnisse einer RCT im Anwendungsgebiet bekräftigen die Einschätzung zur fehlenden Eignung der vom pU vorgelegten Daten

Die vom pU gesponserte Studie KEYNOTE 361 ist eine noch laufende RCT [10,20]. Die Studie untersucht unter anderem erwachsene Patientinnen und Patienten, die an fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom erkrankt sind und für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist. Dabei vergleicht die Studie auch Pembrolizumab mit Carboplatin + Gemcitabin. Vorläufige Daten zeigen in der Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS < 10 exprimieren ein verringertes Überleben unter Pembrolizumab im Vergleich mit Carboplatin + Gemcitabin [2]. Aufgrund dieser vorläufigen Daten hat die EU-Kommission auf Empfehlung der Europäische Arzneimittel-Agentur das zugelassene Anwendungsgebiet auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt, deren Tumore PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren.

Die vorläufigen Daten der noch laufenden RCT KEYNOTE 361, die zur Zulassungseinschränkung geführt haben, bekräftigen die Einschätzung, dass die vom pU in seinem Dossier vorgelegten Daten nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind. Der pU benennt die Studie KEYNOTE 361 in seiner Studienliste in Modul 4 A und legt das Studienprotokoll in Modul 5 bei. Er geht nicht weiter auf die Interimsergebnisse ein, aufgrund derer eine Zulassungsbeschränkung vorgenommen wurde – auch nicht in Abschnitt 4.5.1 des Modul 4 A, in dem er die von ihm vorgelegten Daten begründet (siehe Abschnitt 2.7.9.2).

Darüber hinaus liefert der pU keine Informationen dazu, wann mit ersten Auswertungen für die Studie KEYNOTE 361 zu rechnen ist. Gemäß dem Register ClinicalTrials.gov ist der finale Zeitpunkt der Datenerfassung für den primären Endpunkt bereits für Juni 2019 geplant, laufen soll die Studie bis Ende Mai 2020 [10]. Für die Nutzenbewertung sind aussagekräftige Ergebnisse der oben genannten RCT zu allen patientenrelevanten Endpunkten abzuwarten.

Zusammenfassung

Wie bereits im Dossier vom 11.09.2017 legt der pU in seinem aktuellen Dossier einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Die Datenlage ist weiterhin nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Die vorläufigen Ergebnisse aus der RCT KEYNOTE 361 bekräftigen diese Einschätzung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Ableitung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
CPS: kombinierter positiver Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der vorgelegten Daten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

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

Wie bereits im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie [9] sieht der pU auch für das aktuelle Anwendungsgebiet einzig die Kombination aus Carboplatin + Gemcitabin als Vergleichstherapie an. Er begründet seine Wahl, wie in seiner vorherigen Bewertung, mit Angaben aus verschiedenen Leitlinien, nach denen trotz fehlender Zulassung die Kombinationstherapie aus Carboplatin + Gemcitabin empfohlen werde. Zusätzlich gibt der pU im aktuellen Dossier an, dass die im Anwendungsgebiet zugelassenen Monotherapien mit Doxorubicin oder Methotrexat nicht für alle cisplatinungeeigneten Patientinnen und Patienten geeignet seien, da diese Therapien für Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder mit Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert seien. Diese Begleiterkrankungen seien jedoch in der relevanten Patientenpopulation häufig vorhanden. Zusätzlich legt der pU dar, dass der G-BA am 19.04.2018 eine Expertengruppe Off-Label mit der Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von Carboplatin + Gemcitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet beauftragt habe [21].

Der G-BA hat für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom bei Erwachsenen, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei weist der G-BA auf Folgendes hin:

- Die von Leitlinien für dieses Patientenkollektiv empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin ist im geplanten Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es bestehe somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin stellt einen geeigneten Komparator dar. Die Wahl des Komparators ist im Dossier zu begründen.

Die Angabe des pU, dass nicht für alle Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist, Doxorubicin oder Methotrexat geeignet seien, mag zwar grundsätzlich richtig sein, allerdings nicht die Schlussfolgerung des pU, dass damit diese Medikamente grundsätzlich nicht einsetzbar seien. Zum Beispiel ist die Monochemotherapie mit Doxorubicin auch für Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz angezeigt [22]. Methotrexat ist allerdings nur in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angezeigt und ist demnach nicht als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen [23].

Für die vorliegende Nutzenbewertung hat die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU keine Konsequenz, da die vorgelegten Daten für die Bewertung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab (Monotherapie) in der Erstlinientherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom bei Erwachsenen, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren. Wie bereits im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie sieht der pU die Kombinationstherapie Carboplatin + Gemcitabin als Konkretisierung der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes an. Für die Bewertung sollen patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden. Im Abschnitt Studientyp verweist der pU auf eine 1-armige Studie mit Pembrolizumab, deren Ergebnisse denen von Studien mit der von ihm gewählten Vergleichstherapie gegenübergestellt werden sollen.

Einschlusskriterien

Der pU definiert jeweils Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum direkten Vergleich sowie für weitere Untersuchungen zum Vergleich von Pembrolizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs definiert der pU keine Kriterien, weil er keine RCTs mit Pembrolizumab identifiziert hat. Die vom pU definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind in weiten Teilen angemessen. Besonderheiten in den Ein- und Ausschlusskriterien werden nachfolgend kommentiert:

Population

Als Kriterien zur relevanten Population für einen direkten Vergleich und Studien mit Pembrolizumab für weitere Untersuchungen benennt der pU gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren. Die Einschränkung hinsichtlich der PD-L1-Expression nimmt der pU für Studien mit der Vergleichstherapie für weitere Untersuchungen nicht vor.

Vergleichstherapie

Zur Konkretisierung der Vergleichstherapie auf die Kombinationstherapie Carboplatin + Gemcitabin siehe Abschnitt 2.7.1.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Die Suchstrategien im EU Clinical Trials Register wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

So verwendet der pU in seiner Suchstrategie im EU Clinical Trials Register Leerzeichen zwischen den Bindestrichen der Wirkstoffcodes (z. B. MK - 3475). Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird ein Registereintrag (EUCTR 2014-002206-20) zu einer eingeschlossenen Studie nicht gefunden; dieser wird nur identifiziert, wenn die Leerzeichen gelöscht werden oder wenn ohne Bindestrich gesucht wird (MK-3475 oder "MK 3475").

Zusammenfassung

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

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurde zwar eine für das aktuelle Anwendungsgebiet laufende RCT zu Pembrolizumab gefunden, für die allerdings laut pU noch kein Ergebnisbericht vorliegt (siehe Abschnitt 2.3).

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Pembrolizumab gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Dort genannte Aspekte, die auch für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien relevant sind, werden im Folgenden nicht erneut kommentiert.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund: Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention in der Advanced Search [24].

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Pembrolizumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit des Studienpools.

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

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

2.7.3.2 Studienpool

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

In seinem aktuellen Dossier schließt der pU dieselben Studien ein wie bereits im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie. Er legt für Pembrolizumab die 1-armige Studie KEYNOTE 052 vor. Für Ergebnisse zur vom pU gewählten Vergleichstherapie Carboplatin + Gemcitabin präsentiert er die 6 Studien Bellmunt 2001, Carles 2000, Linardou 2004, De Santis 2012, Sella 2012 und Kim 2015.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens insgesamt nicht geeignet. Nähere Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 2.3 dieser Nutzenbewertung.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Wie im Dossier vom 11.09.2017 schließt der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet einzelne Arme verschiedener Studien ein. Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie keine verwertbaren Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), werden die Ausführungen des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien nicht kommentiert.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU gibt an, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet eine eingeschränkte Evidenzlage vorliege, sodass für die Nutzenbewertung 1-armige Studien bzw. einzelne Studienarme als bestverfügbare Evidenz verfügbar seien. Der pU stellt weiter dar, dass für Pembrolizumab ausschließlich Ergebnisse einer 1-armigen Studie vorliegen, weshalb weder ein direkter noch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator möglich sei. Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die 1-armige Studie von Pembrolizumab (KEYNOTE 052) und die 6 von ihm vorgelegten Studien zur Vergleichstherapie. Er gibt an, dass ein „erhöhtes“ Verzerrungspotenzial bestehe. Aufgrund der vorliegenden Evidenz ließen sich therapeutische Unterschiede im Rahmen der Nutzenbewertung anhand einer „deskriptiven Gegenüberstellung“ der Ergebnisse sowie eines MAIC abschätzen. Jedoch sollten diese Unterschiede groß sein, um eine hinreichend sichere Aussagekraft gewährleisten zu können. Der pU bewertet auf Basis der medianen Überlebenszeiten unter Pembrolizumab und unter Carboplatin + Gemcitabin sowie des mittels MAIC geschätzten Effekts, dass ein ausreichend großer Unterschied vorläge, der nicht ausschließlich durch Verzerrung entstanden sein könne.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

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

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

Der pU leitet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit der medianen Überlebenszeit, die höher sei als in den vom pU gegenübergestellten Vergleichsstudien. Außerdem bezieht er sich für die Studie zu Pembrolizumab (KEYNOTE 052) auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UEs)

sowie die Rate der Abbrüche aufgrund von UEs. Zudem gibt der pU an, dass aus Studien der Zweitlinientherapie bekannt sei, dass Nebenwirkungen einer zytotoxischen Chemotherapie vermieden werden könnten. Darüber hinaus existiere im klinischen Alltag bislang noch kein einheitlicher Therapiestandard für die Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist, sodass aufgrund von den stark eingeschränkten Therapieoptionen ein hoher medizinischer Bedarf an Therapiealternativen bestehe.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht verwertbar, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitte 2.3).

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab eingesetzt.

Der pU begründet in Modul 4 A, Abschnitt 4.5.1 und 4.5.2 die Vorlage der Daten aus einem Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien. Dies wird im folgendem Abschnitt 2.7.9.2 unter weitere Untersuchungen kommentiert.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.5.1 und 4.5.2 des Dossiers.

Zur Begründung der Vorlage weiterer Untersuchungen (ein Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien) führt der pU die gleichen Argumente an, wie bereits in seinem Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie. Es wird daher auf die entsprechende Kommentierung in der Dossierbewertung A17-46 verwiesen [6]. Die Schlussfolgerung der Kommentierung war, dass die Ausführungen des pU insgesamt nicht belegen, dass der Vergleich vom Pembrolizumab mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes im Rahmen einer RCT für das gesamte Patientenkollektiv nicht sinnvoll ist. Diese Schlussfolgerung wird durch die derzeit noch laufende und vom pU gesponserte RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet (KEYNOTE 361) bestärkt. Denn in dieser Studie untersucht der pU unter anderem Pembrolizumab mit der von ihm gewählten Vergleichstherapie Carboplatin + Gemcitabin in einem randomisierten Vergleich (siehe Abschnitt 2.3). Diese Studie nennt der pU lediglich in seiner Studienliste in Modul 4 A, äußert sich aber nicht zum potenziellen Stellenwert dieser Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Auf Basis der Studie KEYNOTE 361 erfolgte zudem die Zulassungseinschränkung für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie, auf die sich das aktuelle Dossier bezieht.

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

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

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Wie bereits im Dossier zum ursprünglich zugelassenen Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie stellt der pU in seiner aktuellen Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten ergänzend dar und äußert sich hierzu in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4). Da die von ihm vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar sind (siehe Abschnitt 2.3) entfällt eine entsprechende Kommentierung.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Urothelkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [4,5]. Demnach ist Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen in der Erstlinienbehandlung indiziert, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren.

Ausschließlich dies ist Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung. Pembrolizumab ist zudem für mehrere weitere Anwendungsgebiete zugelassen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten:

1) Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Harnblase (C67)

Der pU legt seinen Berechnungen zur Größe der Zielpopulation die für das Jahr 2018 vom Robert Koch-Institut (RKI) [25] prognostizierte Inzidenz der bösartigen Neuerkrankungen der Harnblase (C67 in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) zugrunde. Insgesamt entnimmt er dem RKI Bericht eine Anzahl von 16 600 neu an einem Karzinom der Harnblase erkrankten Patientinnen und Patienten.

2) Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom anderer Harnorgane (C65, C66, C68)

Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Karzinomen anderer Harnorgane entnimmt der pU der Online-Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI mit dem Datenstand 03.11.2016 [26]. Hiernach traten im Jahr 2013 1306 neudiagnostizierte Fälle mit Nierenbeckenkarzinom (ICD-10 C65), 747 mit Harnleiterkarzinom (ICD-10 C66),

15 942 mit Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) und 725 mit einem sonstigen Karzinom der Harnorgane (ICD-10 C68) auf.

3) Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane (C65-C68)

3a) Berechnung der Anteile bezogen auf das Jahr 2013

Der pU berechnet zunächst die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom an allen Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Harnorgane mit Bezug auf das Jahr 2013 (siehe Schritt 2). Hierbei gewinnt er Angaben zum jeweiligen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom an allen Patientinnen und Patienten mit bösartigen Neuerkrankungen der Harnorgane aus verschiedenen Quellen und berechnet dabei jeweils einen Anteilswert. Da sich laut pU keine getrennten Angaben zum Anteil der Urothelkarzinome an allen Nierenbecken- (ICD-10 C65) oder Harnleiterkarzinomen (ICD-10 C66) finden lassen, betrachtet der pU diese beiden Karzinomarten gemeinsam und addiert die entsprechenden Inzidenzangaben.

- 3a1) Den Anteil der Urothelkarzinome an allen Harnblasenkarzinomen (ICD-10 C67) entnimmt der pU 4 regionalen Krebsregistern [27-30] und bildet hieraus den Mittelwert (93,82 %).
- 3a2) Angaben zum Anteil der Nierenbecken- (ICD-10 C65) oder Harnleiterkarzinome (ICD-10 C66) des Urothels gewinnt der pU aus 2 Studien: In dem Projekt RARECARE [31] wurden europaweite epidemiologische Maße aus Krebsregistern zu seltenen urogenitale Krebserkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose in den Jahren 1995 bis 2002 erhoben. Hieraus ergibt sich ein Anteil von 92,33 %. In einer weiteren Studie, die in den Jahren 1990 bis 2004 in den USA durchgeführt wurde, ergibt sich ein Anteil von 96,62 % [32]. Der pU berechnet aus beiden Studienangaben den nach Studiengröße gewichteten Mittelwert (92,37 %).
- 3a3) Schließlich entnimmt der pU Angaben zum Anteil der Urothelkarzinome an Karzinomen nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) ebenfalls aus 2 Studien: Eine zwischen 1973 und 2002 durchgeführte epidemiologische Studie aus den USA [33] ergibt einen Anteil von 54,98 %, aus der Publikation zum Projekt RARECARE ergibt sich ein Anteil von 65,68 % [31]. Der pU berechnet wiederum den nach Studiengröße gewichteten Mittelwert (62,76 %).
- 3a4) Im nächsten Rechenschritt ermittelt der pU die prozentuale Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der einzelnen Harnorgane bezogen auf alle Urothelkarzinome. Es ergeben sich 86,38 % Urothelkarzinome der Harnblase (ICD-10 C67), 10,99 % Urothelkarzinome des Nierenbeckens (ICD-10 C65) oder des Harnleiters (ICD-10 C66) und 2,64 % Urothelkarzinome nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) für das Jahr 2013.

3b) Übertragung der Anteile auf das Jahr 2018

Diese prozentuale Verteilung überträgt der pU auf die für das Jahr 2018 prognostizierte Inzidenz für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67: 16 600, siehe Schritt 1). Der pU nimmt an, dass 93,82 % aller Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinomen ein Urothelkarzinom aufweisen (siehe Schritt 1 und 3 a1) und errechnet so 15 734 (= 16 600 * 93,82 %) Patientinnen und Patienten. Analog zu Schritt 3 a4 geht der pU davon aus, dass die Urothelkarzinome der Harnblase (ICD-10 C67) einen Anteil von 86,38 % an allen Urothelkarzinomen stellen und somit davon, dass die errechneten 15 574 Patientinnen und Patienten 86,38 % aller Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom darstellen. Entsprechend ergibt sich ein Anteil von 13,62 % Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinomen anderer Harnorgane (ICD-10 C65, C66, C68), die der pU hinzuaddiert. Hierdurch ermittelt der pU insgesamt 18 021 (= 15 574 / 86,38 %) nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom (ICD-10 C65 bis C68) im Jahr 2018.

4) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom

Der pU nimmt an, dass für die Zielpopulation von Pembrolizumab lediglich Patientinnen und Patienten mit einem metastasierendem Urothelkarzinom im Stadium IV nach Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) in Frage kommen. Dies entspricht einem Primärtumor im Stadium T4b oder einem Tumor mit Lymphknoten- und / oder Fernmetastasierung nach Tumor-Lymphknoten-Metastasen(TNM)-Klassifikation [34]. Um die entsprechende Patientenzahl zu bestimmen, zieht der pU Angaben zur Stadienverteilung des Harnblasenkarzinoms heran und überträgt diese auf die zuvor ermittelte Verteilung der Patientinnen und Patienten mit einem Urothelkarzinom.

4a) Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose

Angaben zur Stadienverteilung des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) bei Diagnosestellung gewinnt der pU aus Auswertungen des Gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) [35] sowie des Krebsregisters Oberfranken [30]. Der pU führt aus, dass nach der TNM-Klassifikation in situ Tumore (Tis) und nicht invasive papilläre Tumore (Ta) der Harnblase nicht als bösartig klassifiziert werden und berücksichtigt daher jeweils das Stadium 0 (GKR) beziehungsweise die Stadien 0a und 0is (Krebsregister Oberfranken) nicht. Aus den Angaben der beiden verwendeten Krebsregister bildet der pU jeweils den Mittelwert pro Stadium nach UICC (Stadium I: 29,8 %, Stadium II: 19,7 %, Stadium III: 8,4 %, Stadium IV: 12,6 %). Zudem ergibt sich ein Anteilswert von 29,5 % für Patientinnen und Patienten ohne Angaben zu einem bestimmten Stadium.

Den Anteil in Stadium IV nach UICC überträgt der pU jeweils auf die ermittelte Anzahl in Schritt 3b. Es ergeben sich laut pU 2271 (18 021 * 12,6 %) Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV bei Diagnosestellung.

4b) Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und deren Erkrankung ins Stadium IV fortschreitet

Zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose bereits eine Erkrankung im Stadium IV nach UICC aufweisen, berechnet der pU die Anzahl derjenigen, deren Erkrankung in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und trotz Therapie ins Stadium IV fortgeschritten ist. Dazu prognostiziert der pU zunächst die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für das Jahr 2016 mit dem gleichen Vorgehen, das auch bei der Prognose der Inzidenz für das Jahr 2018 Anwendung fand (siehe Schritt 1). Es ergeben sich 16 400 Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom für das Jahr 2016, davon befinden sich 4887 im Stadium I (29,8 %) und 4608 in Stadium II oder III (28,1 %) nach UICC (siehe Schritt 4a).

Der pU nimmt an, dass bei allen Patientinnen und Patienten im Stadium I nach UICC zunächst eine transurethrale Resektion (TUR) durchgeführt wird. Im Anschluss daran nimmt der pU an, dass der Tumor bei 1 % bis 17 % der Patientinnen und Patienten ins muskelinvasive Stadium II oder III fortschreitet. Angaben hierzu entnimmt er einer Auswertung, in der die Daten mehrerer europäischer Phase III-Studien zur Wirksamkeit prophylaktischer Behandlungen bei Patientinnen und Patienten mit Blasenkrebs in den TNM-Stadien Ta, T1 und Tis nach TUR mittels logistischer Regression ausgewertet wurden [36]. Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die jeweiligen Studien erfolgte in den Jahren 1979 bis 1989.

Bei allen Patientinnen und Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (Stadium II oder III nach UICC) nimmt der pU weiterhin an, dass alle eine radikale Zystektomie erhalten. Den Anteil derjenigen, deren Tumor nach radikaler Zystektomie progrediert, entnimmt der pU einer deutschen retrospektiven Studie zu Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase [37], die zwischen 1986 und 2003 eine radikale Zystektomie erhielten. Bei 17,9 % der Patientinnen und Patienten finden sich hierin im Median innerhalb eines Jahres nach der Operation Fernmetastasen und damit ein Fortschreiten der Erkrankung ins Stadium IV nach UICC.

Der pU errechnet so $833 \quad ((4887 * 1 \% + 4608) * 17,9 \%)$ bis $973 \quad (4887 * 17 \% + 4608) * 17,9 \%$ Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom, die innerhalb eines Jahres aus den Stadien I bis III in das Stadium IV progredieren und addiert diese Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV.

5) Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist

Der pU gibt an, dass für rund 30 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Cisplatin nicht geeignet ist. Angaben hierzu entnimmt er einer amerikanischen Registerstudie, in der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase nach einer Operation in den Jahren 1990 bis 2005 eingeschlossen wurden [38]. Hierbei wurde als einziges Kriterium dafür, ob eine cisplatinbasierte Therapie für Patientinnen und Patienten geeignet ist oder nicht, eine eingeschränkte Nierenfunktion betrachtet, operationalisiert durch eine Kreatinin-clearance $\leq 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$. Die Schwankungen in den Angaben ergeben sich durch die

Anwendung verschiedener Berechnungsmethoden für die Bestimmung der Nierenfunktion (Formel nach Cockcroft-Gault beziehungsweise Jelliffe).

Somit ergeben sich laut pU 931 bis 1622 nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist.

6) Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren

Basierend auf die Zulassungsstudien KEYNOTE 045 und 052 geht der pU von einem Anteil von 30 % aus und errechnet eine Anzahl von 279 bis 487 Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren.

7) GKV-Patienten in der Zielpopulation

Unter Annahme eines GKV-Anteils von 87,1 % errechnet der pU 243 bis 424 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren.

Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zu Schritt 1)

Die bei der jeweiligen Prognose für das Jahr 2018 zugrunde gelegte Quelle [25] beinhaltet keine Alterseinschränkung. Die sich daraus ergebende Überschätzung der Patientenzahlen ist allerdings als äußerst gering anzunehmen, da Kinder und Jugendliche nur sehr selten von Urothelkarzinomen betroffen sind.

Zu Schritt 3)

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

Zu Schritt 4)

Der pU nimmt an, dass sich Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom [4,5] im Stadium IV nach UICC-Klassifikation befinden [34]. Hieraus ergibt sich eine Unterschätzung, da für das lokal fortgeschrittene Stadium auch frühere Stadien als Stadium IV zu berücksichtigen sind.

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom (C67) im Stadium IV gewinnt der pU aus Auswertungen des GKR [35] sowie des

Krebsregisters Oberfranken [30]. Hierbei ist anzumerken, dass insbesondere im GKR ein hoher Anteil von Fällen mit unbekanntem Tumorstadium enthalten ist, was zur Unsicherheit der angegebenen Anteile führt.

Schritt 4b bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und deren Erkrankung ins Stadium IV fortschreitet. Für die Berechnung berücksichtigt der pU ausschließlich Harnblasenkarzinom (C67), was zur Unterschätzung führt. Außerdem ist der Beobachtungszeitraum von einem Jahr [37] zeitlich eingeschränkt; eine längere Beobachtungszeit wäre wünschenswert.

Zu Schritt 5)

Der vom pU angesetzte Anteil von 30 % bis 50 % für Patientinnen und Patienten, die für eine Therapie mit Cisplatin ungeeignet sind, ist mit starker Unsicherheit behaftet: Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der amerikanischen Registerstudie [38] auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich. Zur Vollständigkeit und damit Bewertung der Repräsentativität des in der Publikation zugrunde gelegten Registers fehlen Angaben. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinomen eingeschlossen. Zudem wurde in der Studie als einziges Kriterium dafür, dass Patientinnen und Patienten nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind, die Nierenfunktion betrachtet. Hieraus ergibt sich eine Unterschätzung. Es können grundsätzlich auch andere Ursachen, wie beispielsweise Myelosuppression, Cisplatin-bedingter Neuropathie oder Hörschädigungen dazu führen, dass Patientinnen und Patienten nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind [39].

Zu Schritt 6)

Der Anteilswert von 30 % zur Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, ist mit Unsicherheit versehen, da dieser Wert sich nur auf die Zulassungsstudie KEYNOTE 045 und 052 bezieht. Grundsätzlich ist anzumerken, dass sich Anteilswerte aus klinischen Studien aufgrund der Selektivität der Studienpopulation nur bedingt für epidemiologische Fragestellungen nutzen lassen.

Fazit

Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund der oben genannten Punkte von einer Unterschätzung auszugehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Basierend auf den Daten des RKI für das Jahr 2018 [25] sowie der vom Statistischen Bundesamt prognostizierten Bevölkerungszahl [40] berechnet der pU für die Jahre 2018 bis 2023 die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz des Harnblasenkarzinoms. Er geht von einer konstanten Entwicklung aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (Erstlinientherapie) und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Der pU wählt hier die Kombinationstherapie Carboplatin + Gemcitabin mit Verweis auf Angaben in Leitlinien. Diese Kombinationstherapie ist in dem betreffenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen, wodurch Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen [41,42] fehlen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [4,5]. Demnach wird Pembrolizumab alle 3 Wochen mit einer Dosierung von 200 mg verabreicht. Der pU nimmt 17 Behandlungstage pro Jahr an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,5].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt für Pembrolizumab einen Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern mit 85 € gemäß den Angaben eines Gutachtens der 2HM & Associates GmbH [43]. Diese Angaben sind überschätzt. Es ist stattdessen ein Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern (71 €) gemäß Hilfstaxe Anlage 3 [44] zu berücksichtigen.

Zudem berücksichtigt er Kosten für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) 02100. Diese Angaben sind plausibel. Es können jedoch zusätzlich zu den vom pU berücksichtigten Kosten weitere Abrechnungsziffern gemäß EBM angesetzt werden [45]. Dazu zählen beispielsweise die Überwachung verschiedener Laborparameter (u. a. Schilddrüsen-, Nieren- und Leberfunktion) [4,5].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten von Pembrolizumab beziffert der pU mit 105 305,65 €. Davon entfallen 103 757,46 € auf die Arzneimittelkosten. Diese Angaben sind plausibel.

Laut pU entfallen 1445,00 € auf die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern. Diese Angaben sind überschätzt. Zudem entfallen laut pU 103,19 € auf weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es können noch weitere Abrechnungsziffern gemäß EBM angesetzt werden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nennt Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [4,5]. Weiterhin gibt er an, dass mangels belastbarer Daten derzeit die Versorgungsanteile nicht abgeschätzt werden können.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die vom pU angegebenen Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern sind überschätzt. Die Angaben zu weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel. Es ist jedoch zu beachten, dass noch weitere Abrechnungsziffern gemäß EBM angesetzt werden können.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CPS: kombinierter positiver Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	243–424	Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen.
a: Angabe des pU CPS: kombiniert positiver Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie ungeeignet ist und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren	105 305,65	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die vom pU angegebenen Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern sind überschätzt. Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel. Es ist jedoch zu beachten, dass noch weitere Abrechnungsziffern gemäß EBM angesetzt werden können.
eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes		13 035,94	Diese Kombinationstherapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es fehlen daher Angaben zur üblichen Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen. Hierdurch können die Angaben des pU nicht bewertet werden.
a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; CPS: kombiniert positiver Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Immunvermittelte Nebenwirkungen*
- *Infusionsbedingte Reaktionen*

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

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO; Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pembrolizumab (Urothelkarzinom) [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3440/2018-08-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_Veranlassung-erneute-NB_D-311.pdf.
2. European Medicines Agency. EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer: data show lower survival in some patients with low levels of cancer protein PD-L1 [online]. 01.06.2018 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer_en.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO; Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pembrolizumab (Urothelkarzinom) [online]. 11.02.2019 [Zugriff: 16.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5173/2018-08-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_Veranlassung-erneute-NB-D-311_TrG.pdf.
4. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation Keytruda (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 09.2018.
5. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation Keytruda (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 09.2018.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-46 [online]. 13.12.2017 [Zugriff: 08.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 568). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-46_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.

9. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 08.01.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/>.
10. Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab with or without platinum-based combination chemotherapy versus chemotherapy alone in urothelial carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.06.2018 [Zugriff: 25.01.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853305>.
11. Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) in participants with advanced urothelial cancer (MK-3475-052/KEYNOTE-52): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.11.2018 [Zugriff: 25.01.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335424>.
12. Merck Sharp & Dohme. A phase II clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) in subjects with advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 25.01.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20.
13. Bellmunt J, De Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(17): 2212-2215.
14. Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000; 59(1): 24-27.
15. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology* 2004; 64(3): 479-484.
16. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30(2): 191-199.
17. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II; results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5634-5639.
18. Sella A, Kovel S. Combination of gemcitabine and carboplatin in urothelial cancer patients unfit for cisplatin due to impaired renal or cardiac function. *Int Braz J Urol* 2012; 38(1): 49-56.

19. Kim YR, Lee JL, You D, Jeong IG, Song C, Hong B et al. Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76(1): 141-153.
20. Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized, controlled clinical trial of pembrolizumab with or without platinum-based combination chemotherapy versus chemotherapy in subjects with advanced or metastatic urothelial carcinoma: study MK-3475-361; protocol amendment [unveröffentlicht]. 2018.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt [online]. 19.04.2018 [Zugriff: 12.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4945/2018-04-19_AM-RL-VI_Auftrag_Expertengruppe-OLU-Carboplatin-UrothelCA_TrG.pdf.
22. Teva. Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 11.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Medac. Methotrexat 25 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 11.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for RCTs of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2017; 94: 69-75.
25. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile.
26. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Diagnose Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68) [online]. [Zugriff: 24.10.2018]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
27. Registerstelle des Bremer Krebsregisters. Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011: 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters [online]. 10.2014 [Zugriff: 24.10.2018]. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2014.pdf>.

28. Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen. Jahresbericht 2016 mit Datenreport 2014 [online]. 03.2017 [Zugriff: 24.10.2018]. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR_Jahresbericht_2016.pdf.
29. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2015: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011 [online]. [Zugriff: 24.10.2018]. URL: https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/krebs_in_hessen_2015_0.pdf.
30. Krebsregister Oberfranken, Tumorzentrum Oberfranken. Leistungsbericht des Krebsregisters Oberfranken und des Tumorzentrums Oberfranken für die Jahre 2002-2009 [online]. [Zugriff: 24.10.2018]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Jahresberichte/Jahresbericht_TZ_Bayreuth_2011.pdf.
31. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48(4): 456-464.
32. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, Kamat AM, Dinney CP, Grossman HB et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology* 2006; 67(3): 518-523.
33. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology* 2006; 68(6): 1164-1168.
34. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: Langversion 1.1 [online]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf.
35. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters: Jahresbericht 2015 [online]. [Zugriff: 24.10.2018]. URL: <https://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte/>.
36. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49(3): 466-5.
37. Hautmann RE, Gschwend JE, De Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 176(2): 486-492.
38. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006; 107(3): 506-513.

39. Teva. Cisplatin Teva 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
40. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand 30.06.2018. 2018.
41. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Gemcitabin Kabi (Gemcitabin) 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 03.2015.
42. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Carboplatin Kabi (Carboplatin) 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 06.2018.
43. 2HM & Associates. Ermittlung der Erforderlichkeit und des Ausmaßes von Änderungen der in der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) geregelten Preise: ein Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie. 2018.
44. GKV-Spitzenverband. Anlage 3: Preisbildung für parentale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015 [online]. [Zugriff: 24.10.2018]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf.
45. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2018.

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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