

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.04.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 361 .....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	26

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASaT	All-Subjects-as-Treated
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score)
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision – German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
irARs	Immune-related Adverse Reactions (Immunvermittelte Nebenwirkungen)
ITT	Intention-To-Treat

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
MSI-H	Microsatellite Instability - High (Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NYHA	New York Heart Association
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1/PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 1/Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH  Kontaktperson:  Leonie Ruhwinkel Head Market Access Oncology Telefon: 0049 (172) 8905384 E-Mail: leonie.ruhwinkel@msd.de
<b>Anschrift:</b>	Lindenplatz 1, 85540 Haar

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Pembrolizumab [(humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death 1“-[(PD-1)]-Antikörper)]
<b>Handelsname:</b>	KEYTRUDA®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC18
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42392
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	10749897
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C65, C66, C67.0, C67.1, C67.2, C67.3, C67.4, C67.5, C67.6, C67.7, C67.8, C67.9, C68.0, C68.1, C68.8, C68.9
<b>Alpha-ID</b>	I85475, I20339, I20177, I85688, I103485, I104520, I20179, I20190, I20176, I20178, I20340, I20220, I20221, I20341, I22609, I22610, I22613, I22611, I22612, I22614, I14598, I14597, I22423, I14599, I22425, I22424, I30262, I15091, I103444, I15093, I15092, I15360, I15359, I15361, I15411, I15410, I15412, I15288, I15290, I15289, I14841, I104521, I14842, I14845, I20678, I14846, I14847, I14843, I14844, I20686, I104522, I20685, I20690, I20689, I20688, I20687, I22501, I22503, I22502, I104386, I13890, I13898, I110214, I13891, I13895, I103445, I103446, I13892, I13893, I13899, I110775, I127451, I13894, I14333, I130486, I116423, I14331, I13896, I14332, I14334, I102605, I22890, I102606, I22763, I22762, I104523, I22753, I22759, I22754, I22760, I22761, I23597, I104922, I23596, I23595, I15482, I103907, I103905, I103904, I85033, I110559, I15484, I15483, I120197, I22909

ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PD-1: Programmed Cell Death 1; PZN: Pharmazentralnummer

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) $\geq 10$ exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1) <sup>b</sup> .	06.07.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Die erneute Einreichung des Dossiers erfolgt aufgrund der Befristung des G-BA Beschlusses vom 20.06.2019 zu Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) bis zum 01.04.2021 mit der Auflage, für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die Studienergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie KEYNOTE-361 vorzulegen. CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b>Melanom</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	12.12.2018
<b>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung carcinoma</i>, NSCLC)</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. <sup>a</sup>	27.01.2017
<b>Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. <sup>b</sup>	09.03.2021

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b>Urothelkarzinom</b>	
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) $\geq 10$ exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). <sup>c, d</sup>	06.07.2018
<b>Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC</i>)</b>	
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] $\geq 1$ ) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50$ %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
<b>Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>)</b>	
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b>Kolorektalkarzinom (<i>colorectal cancer, CRC</i>)</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.	21.01.2021
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>b: Im Rahmen der Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt“, genehmigt am 02.05.2017, wurde der Text aktualisiert.</p> <p>c: Im Rahmen einer Typ II Variation wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“ geändert, bzw. eingeschränkt auf: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) <math>\geq 10</math> exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“</p> <p>d: Das vorliegende Anwendungsgebiet.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; MSI-H: Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  
c: Unter einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes wird die Kombinationstherapie mit Carboplatin + Gemcitabin berücksichtigt.  
CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

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

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

- Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Der G-BA führt hierzu weiter aus, dass für die Population der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet ist, von den Leitlinien die Therapie mit Carboplatin

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und Gemcitabin empfohlen wird, obwohl diese Therapie nicht zugelassen ist. Trotz der Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung angewendeten Arzneimitteln, stellt nach Aussage des G-BA die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin einen geeigneten Komparator dar.

Die Konkretisierung der vom G-BA benannten zVT „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ für die Population des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, erfolgt im vorliegenden Dossier über die Kombinationschemotherapie Carboplatin + Gemcitabin, die laut G-BA einen geeigneten Komparator darstellt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 361 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 361 ist eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene, dreiarmlige Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab mit oder ohne Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin) gegenüber Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) betrachtet, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind. Daher werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Pembrolizumab Monotherapie und Chemotherapie (Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin) in der Subpopulation (PD-L1 CPS  $\geq$  10) verwendet. Um zusätzlich die Patienten herauszufiltern, die Cisplatin-ungeeignet sind, werden in diesem Nutzendossier explizit diejenigen Patienten dargestellt, die die folgenden Kriterien gemäß internationalem Konsensus von Experten erfüllen:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus  $\geq$  2 oder Karnofsky-Leistungsstatus  $\leq$  70 %
- Kreatinin Clearance  $\leq$  60 ml/min
- Hörverlust in der Audiometrie  $\geq$  Grad 2
- Periphere Neuropathie  $\geq$  Grad 2
- New York Heart Association (NYHA) Klasse  $>$  III Herzinsuffizienz

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 361

Studie: KEYNOTE 361 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Chemotherapie <sup>b</sup>			Pembrolizumab vs. Chemotherapie <sup>b</sup>	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e,f,g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f,g,h</sup>
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	56 <sup>i</sup>	40 (71,4)	14,5 [8,0; 18,0]	63 <sup>i</sup>	49 (77,8)	12,1 [8,5; 19,2]	0,93 [0,61; 1,42]	0,740
<b>Morbidität</b>								
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</i>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	56 <sup>i</sup>	18 (32,1)	Nicht erreicht [7,5; -]	63 <sup>i</sup>	37 (58,7)	8,6 [7,4; 14,0]	0,52 [0,29; 0,92]	0,025
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	50 <sup>j</sup>	36 (72,0)	1,4 [0,8; 2,1]	55 <sup>j</sup>	33 (60,0)	1,4 [0,9; 4,1]	1,10 [0,67; 1,80]	0,697
Übelkeit und Erbrechen	50 <sup>j</sup>	18 (36,0)	8,1 [4,2; -]	55 <sup>j</sup>	20 (36,4)	Nicht erreicht [2,4; -]	0,74 [0,37; 1,50]	0,406
Schmerzen	50 <sup>j</sup>	28 (56,0)	2,3 [0,9; 10,4]	55 <sup>j</sup>	24 (43,6)	4,1 [2,1; -]	1,33 [0,75; 2,34]	0,327
Atemnot (Dyspnoe)	50 <sup>j</sup>	20 (40,0)	8,9 [2,1; -]	55 <sup>j</sup>	28 (50,9)	3,7 [1,6; -]	0,64 [0,35; 1,17]	0,151
Schlaflosigkeit	50 <sup>j</sup>	19 (38,0)	9,0 [6,3; -]	55 <sup>j</sup>	13 (23,6)	Nicht erreicht [4,7; -]	0,99 [0,45; 2,17]	0,976
Appetitverlust	50 <sup>j</sup>	28 (56,0)	3,9 [1,4; 7,9]	55 <sup>j</sup>	17 (30,9)	6,1 [6,1; -]	1,92 [1,04; 3,55]	0,038
Verstopfung	50 <sup>j</sup>	19 (38,0)	8,1 [2,4; -]	55 <sup>j</sup>	21 (38,2)	Nicht erreicht [1,4; -]	0,85 [0,45; 1,61]	0,626
Diarrhö	50 <sup>j</sup>	13 (26,0)	Nicht erreicht [8,3; -]	55 <sup>j</sup>	17 (30,9)	Nicht erreicht [4,7; -]	0,63 [0,29; 1,36]	0,239
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	50 <sup>j</sup>	33 (66,0)	2,0 [1,4; 3,9]	55 <sup>j</sup>	32 (58,2)	2,1 [1,4; 4,6]	1,06 [0,64; 1,76]	0,816
EQ-5D VAS (10 Punkte)	50 <sup>j</sup>	31 (62,0)	3,4 [1,4; 6,2]	55 <sup>j</sup>	27 (49,1)	4,1 [2,1; -]	1,01 [0,58; 1,76]	0,960
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	50 <sup>j</sup>	28 (56,0)	3,5 [2,1; 8,1]	55 <sup>j</sup>	29 (52,7)	4,1 [1,4; -]	0,74 [0,42; 1,30]	0,294
Körperliche Funktion	50 <sup>j</sup>	32 (64,0)	3,5 [0,8; 5,3]	55 <sup>j</sup>	29 (52,7)	3,1 [1,4; -]	1,09 [0,64; 1,85]	0,748
Rollenfunktion	50 <sup>j</sup>	30 (60,0)	2,0 [0,8; 6,8]	55 <sup>j</sup>	30 (54,5)	1,9 [1,4; -]	1,10 [0,65; 1,86]	0,728
Emotionale Funktion	50 <sup>j</sup>	14 (28,0)	Nicht erreicht [2,4; -]	55 <sup>j</sup>	14 (25,5)	Nicht erreicht [4,4; -]	1,18 [0,55; 2,52]	0,669
Kognitive Funktion	50 <sup>j</sup>	24 (48,0)	5,1 [2,2; 18,4]	55 <sup>j</sup>	28 (50,9)	2,2 [1,4; -]	0,70 [0,40; 1,25]	0,232
Soziale Funktion	50 <sup>j</sup>	30 (60,0)	3,5 [1,4; 6,8]	55 <sup>j</sup>	24 (43,6)	4,4 [1,7; -]	1,23 [0,70; 2,17]	0,478

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 361 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Chemotherapie <sup>b</sup>			Pembrolizumab vs. Chemotherapie <sup>b</sup>	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e,f,g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f,g,h</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	55 <sup>k</sup>	30 (54,5)	4,9 [3,1; -]	62 <sup>k</sup>	25 (40,3)	Nicht erreicht [3,1; -]	1,24 [0,72; 2,14]	0,431
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55 <sup>k</sup>	40 (72,7)	3,6 [1,9; 5,3]	62 <sup>k</sup>	55 (88,7)	1,1 [0,7; 1,9]	0,36 [0,23; 0,58]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	55 <sup>k</sup>	11 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	62 <sup>k</sup>	7 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,48; 3,63]	0,597
<p>a: Datenschnitt: 29.04.2020. Auswertung der G-BA relevanten Subpopulation: Cisplatin-ungeeignete Patienten mit (CPS) <math>\geq</math> 10</p> <p>b: Chemotherapie: Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode.</p> <p>d: Für die Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.</p> <p>e: Für die Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet).</p> <p>f: Für die Wirksamkeitsendpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet).</p> <p>g: Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test).</p> <p>i: Anzahl der Patienten: ITT, Subpopulation mit CPS <math>\geq</math> 10 und Cisplatin-ungeeignet.</p> <p>j: Anzahl der Patienten: FAS, Subpopulation mit CPS <math>\geq</math> 10 und Cisplatin ungeeignet.</p> <p>k: Anzahl der Patienten: ASaT, Subpopulation mit CPS <math>\geq</math> 10 und Cisplatin ungeeignet.</p> <p>ASaT: All-Subjects-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D : EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: Full-Analysis-Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

**Zusatznutzen für Pembrolizumab als Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinoms, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS  $\geq$  10 exprimieren.**

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) als Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinoms, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS  $\geq$  10 exprimieren, im Vergleich zur zVT in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

### Mortalität

#### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,61; 1,42]; p = 0,740) zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 14,5 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 12,1 Monaten. Die beiden durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Intention-To-Treat

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

(ITT)-Analyse und zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weisen jedoch numerisch auf ein besseres Überleben durch eine Behandlung mit Pembrolizumab hin. Aus der Kontrollgruppe haben insgesamt 44,4 % der Patienten auf eine anti-PD-1/PD-L1 Therapie gewechselt.

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

**Morbidität*****Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod)***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,29; 0,92]; p = 0,025). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 8,6 Monaten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) für die große Mehrzahl der Symptomskalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Insgesamt sind Signale für Vorteile wie Nachteile einer Behandlung mit Pembrolizumab festzustellen. In der Symptomskala Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,92 [1,04; 3,55]; p = 0,038) zuungunsten von Pembrolizumab. Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es zu beachten, dass gemäß Studienprotokoll Werte der Patienten im Pembrolizumab-Arm bis Studienende (Woche 102) erfasst wurden, wohingegen die Werte für Patienten im Chemotherapie-Arm nur bis Woche 27 dokumentiert wurden. Es lässt sich demnach ein hohes Verzerrungspotential bei den Ergebnissen der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen. Daher sind Aussagen aus oben genannten methodischen Gründen nicht abschließend möglich.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeiträume für beide Therapiearme und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen, da aufgrund der methodischen Limitationen keine Aussagen möglich sind.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder im Globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeiträume für beide Therapiearme und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen, da aufgrund der methodischen Limitationen keine Aussagen möglich sind. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder fortgeschrittenen Urothelkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, die Lebensqualität im Vergleich zu Chemotherapie nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

***Nebenwirkungen (Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten)***

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignissen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,34; 0,75];  $p < 0,001$ ) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,23; 0,58];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 361 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen gegenüber Chemotherapie. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

**Gesamtfazit**

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 361 hat auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 361 lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein sicheres und effektives Arzneimittel. Pembrolizumab führt im Vergleich zur zVT Chemotherapie – operationalisiert durch Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin – zu einer bedeutenden Reduktion der schweren Nebenwirkungen. Der signifikante Unterschied bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ist besonders bemerkenswert, da dies für die Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom eine wesentliche Erleichterung im Vergleich zur strapaziösen Chemotherapie bedeutet.

Signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigt sich eine große Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, durch eine Behandlung mit Pembrolizumab von einer deutlich geringeren Belastung durch schwere Nebenwirkungen und Vorteilen bei Wirksamkeitsparametern profitieren. Es lassen sich sowohl numerische Vorteile als auch Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, dem Gesundheitszustand und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine bisher nicht erreichte große Verbesserung der therapielevanten Nebenwirkungen im Vergleich zu Chemotherapie und es überwiegen die Vorteile gegenüber den Nachteilen von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie. Insbesondere für den Patienten belastende, mit einer Chemotherapie-assoziierte zytotoxische Nebenwirkungen treten seltener auf. Insgesamt ergibt sich vor dem Hintergrund der Unsicherheiten bei der Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte und unter Berücksichtigung aller Ergebnisse gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 der VerfO des G-BA ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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

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

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

Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren.

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

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

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, angezeigt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombinationstherapie aus Carboplatin + Gemcitabin empfohlen, welche jedoch mit einer geringen Wirksamkeit und hoher Toxizität verbunden ist. Für die Population der Cisplatin-ungeeigneten Patienten besteht demnach ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen.

Die Autoren der aktuellen S3-Leitlinie weisen darauf hin, dass neben den Chemotherapien auch die beiden Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Atezolizumab bei der Behandlung von Cisplatin-ungeeigneten Urothelkarzinom-Patienten mit einem PD-L1-positiven Tumor einen festen Stellenwert in der klinischen Praxis haben.

Das sehr gute Wirk- und Sicherheitsprofil von Pembrolizumab konnte bereits zuvor in Studien zur Behandlung von verschiedenen onkologischen Erkrankungen gezeigt werden. Zudem wird Pembrolizumab seit der Zulassung im Jahr 2018 auch erfolgreich in der klinischen Praxis zur Behandlung der Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS  $\geq 10$  exprimieren, eingesetzt und in den Leitlinien empfohlen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq 10$ exprimieren	223-380
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Nicht quantifizierbar	223-380
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	21-Tage-Zyklus: 101.071,21 €  42-Tage-Zyklus: 100.368,69 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz-bezeichnung			
A	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	Carboplatin (CARBOPLATIN KABI <sup>®</sup> ) + Gemcitabin (GEMCITABIN HEXAL <sup>®</sup> )	Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS $\geq$ 10 exprimieren	14.760,07 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA<sup>®</sup> als Monotherapie beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Zur Selektion von Patienten mit zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom für eine Behandlung mit KEYTRUDA<sup>®</sup> als Monotherapie wird eine Untersuchung der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests empfohlen.

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

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

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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 (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen irARs zu ermöglichen.