



# Zusammenfassende Dokumentation

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

Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet:  
Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert,  
Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie,  
Kombination mit Pembrolizumab)

Vom 3. April 2025

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	32
4.	Verfahrensablauf	32
5.	Beschluss	35
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	60
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>61</b>
1.	Bewertungsgrundlagen	61
2.	Bewertungsentscheidung	61
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
2.2	Nutzenbewertung	61
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>62</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	63
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	67
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	68
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	68

<b>5.</b>	<b>Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>70</b>
<b>5.1</b>	<b>Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH .....</b>	<b>70</b>
<b>5.2</b>	<b>Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA .....</b>	<b>124</b>
<b>5.3</b>	<b>Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH .....</b>	<b>133</b>
<b>5.4</b>	<b>Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH .....</b>	<b>139</b>
<b>5.5</b>	<b>Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....</b>	<b>144</b>
<b>5.6</b>	<b>Stellungnahme der MSD Sharp &amp; Dohme GmbH .....</b>	<b>149</b>
<b>5.7</b>	<b>Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....</b>	<b>155</b>
<b>5.8</b>	<b>Stellungnahme des vfa .....</b>	<b>163</b>
<b>5.9</b>	<b>Stellungnahme DGHO, DGU .....</b>	<b>168</b>
	<b>Anlagen.....</b>	<b>191</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>191</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>207</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Padcev) wurde am 1. Juni 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. August 2024 hat Enfortumab Vedotin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. September 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin (Padcev) gemäß Fachinformation**

Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.<sup>2</sup>

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.04.2025):**

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Das Arzneimittel Padcev ist zugelassen in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Patientinnen und Patienten mit Platin-Eignung. Für das Arzneimittel Keytruda mit dem Wirkstoff Pembrolizumab besteht darüber hinaus in Kombination mit Enfortumab Vedotin eine Zulassung für Patientinnen und Patienten ohne Platin-Eignung.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:**

Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:**

Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

## Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Epirubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Pembrolizumab (als Monotherapie), Atezolizumab und Avelumab zugelassen.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Pembrolizumab: Beschluss vom 16. September 2021
- Atezolizumab: Beschlüsse vom 16. März 2018 und 20. Juni 2019
- Avelumab: Beschluss vom 19. August 2021

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use), Stand 24. Juni 2023:

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt (Beschluss vom 20. Mai 2021)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Aufgrund der einhellig distinkten Therapieempfehlungen für Cisplatin-geeignete und -ungeeignete Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Evidenz, sieht der G-

BA es als sachgerecht an, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet in 2 Patientengruppen zu unterteilen.

#### Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind

Für Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, wird in den Leitlinien einhellig die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin als eine Standardtherapie empfohlen. Gegenüber der alternativ diskutierten Kombination aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC bzw. Hochdosis MVAC mit zusätzlicher begleitender Gabe eines Granulozyten-stimulierenden Faktors) wird der Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin laut vorliegender Evidenz ein günstigeres Toxizitätsprofil zugesprochen. Die Fachgesellschaften empfehlen in ihrer schriftlichen Äußerung für Cisplatin-geeignete Patientinnen und Patienten ebenso eine Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin. Gemäß den identifizierten Leitlinien soll die Therapie über 4-6 Zyklen durchgeführt werden.

In der vorliegenden Evidenz ist zudem die Kombination von Paclitaxel, Gemcitabin und Cisplatin genannt. Da Paclitaxel jedoch in diesem Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist und aus der vorliegenden Evidenz nicht abzuleiten ist, dass die Kombinationstherapie aus Paclitaxel, Gemcitabin und Cisplatin der zugelassenen Kombinationstherapie aus Cisplatin und Gemcitabin vorzuziehen ist, wird die Dreifachkombination von Paclitaxel, Gemcitabin und Cisplatin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Anschließend an die Cisplatin-haltige Therapie steht mit Avelumab als Monotherapie eine Therapieoption zur Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, zur Verfügung. Gemäß den vorliegenden Leitlinien und schriftlicher Äußerung der Fachgesellschaften sollte bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Platin-basierten Therapie mindestens eine stabile Erkrankung erreichen, eine Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab angeschlossen werden. In der Nutzenbewertung stellte der G-BA mit Beschluss vom 19. August 2021 für Avelumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care fest. Daher wird Avelumab als Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin progressionsfrei sind, als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie bestimmt.

Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an eine Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.

#### Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind

Hinsichtlich der Patientencharakteristika für diese Patientengruppe wird vom G-BA vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen. Für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, wird in Leitlinien sowie in der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften insbesondere die Wirkstoffkombination aus Carboplatin und Gemcitabin empfohlen. Diese Kombination ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht zugelassen, jedoch gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie in diesem Off-Label-Use verordnungsfähig. Gemäß den identifizierten Leitlinien soll die Therapie über 4-6 Zyklen durchgeführt werden.

Anschließend an die Carboplatin-haltige Therapie steht mit Avelumab als Monotherapie eine Therapieoption zur Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, zur Verfügung. Gemäß den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften sollte bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Platin-basierten Therapie mindestens eine stabile Erkrankung erreichen, eine Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab angeschlossen werden. In der Nutzenbewertung stellte der G-BA mit Beschluss vom 19. August 2021 für Avelumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care fest. Daher wird Avelumab als Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Behandlung mit Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin progressionsfrei sind, als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie bestimmt.

Mit den PD-1/PD-L1-Antikörpern Pembrolizumab und Atezolizumab (jeweils als Monotherapie) stehen zwei weitere zugelassene Behandlungsoptionen zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, zur Verfügung (Pembrolizumab für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 10$  exprimieren; Atezolizumab bei Patientinnen und Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen). In der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft und den vorliegenden Leitlinien wird der Einsatz eines Immuncheckpointinhibitors nur bei Platin-ungeeigneten Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression empfohlen. In Bezug auf Platin-geeignete Patientinnen und Patienten wird in den vorliegenden Leitlinien erläutert, dass PD1- bzw. PD-L1-Inhibitoren gegenwärtig nicht für die Erstlinienbehandlung empfohlen werden, da kein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Für beide Wirkstoffe konnte in den jeweiligen Nutzenbewertungen für Erwachsene, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, kein Zusatznutzen festgestellt werden (G-BA Beschlüsse vom 20. Juni 2019 und 16. September 2021). Pembrolizumab und Atezolizumab werden vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an eine Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vom 08. August 2023 der noch laufenden Studie EV-302 / KN-A39 vor, welche seit März 2020 in 183 Studienzentren, insbesondere in Asien, Europa und Nordamerika, durchgeführt wird.

Bei der Studie EV-302 / KN-A39 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie, in welche insgesamt 886 Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem Urothelkarzinom der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter oder der Harnröhre eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (N = 442) oder Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (N = 444) randomisiert wurden.

Bei 482 Patientinnen und Patienten wurde vor der Randomisierung eine Cisplatin-Eignung (Interventionsarm: n = 240, Vergleichsarm: n = 242) festgestellt. Demgegenüber wurden 404 Patientinnen und Patienten (Interventions- und Vergleichsarm: jeweils n = 202) in Abhängigkeit der glomerulären Filtrationsrate (GFR), des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), des audiometrischen Hörverlusts und des Vorliegens einer Herzinsuffizienz als Cisplatin-ungeeignet beurteilt und einer Behandlung mit Carboplatin zugewiesen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten des 2. Datenschnitts vom 08. August 2024 vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

### zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Patientinnen und Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, wurde im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen soll. In der Studie EV-302 / KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung jedoch nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung war eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht zugelassen. Nach der Zulassung von Avelumab wurde im Studienprotokoll mit Amendment konkretisierend definiert, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach Abschluss bzw. Abbruch einer platinhaltigen Chemotherapie gemäß aktueller Fachinformation und abhängig von prüfärztlicher Einschätzung sowie lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden kann.

Laut vorliegender Daten zum ersten Datenschnitt aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie ergänzenden Daten, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt wurden, lassen sich hinsichtlich des Einsatzes von Avelumab in der Studie EV-302/KN-A39 3 Patientengruppen differenzieren:

1. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pharmazeutischem Unternehmer möglich war und die Avelumab erhalten haben
2. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pharmazeutischem Unternehmer nicht möglich war
3. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pharmazeutischem Unternehmer möglich war und die dennoch kein Avelumab erhalten haben

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist gemäß des pharmazeutischen Unternehmers bei allen Patientinnen und Patienten umgesetzt, die entweder eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben oder bei denen diese begründet nicht möglich war. Dies sind gemäß der

vorgelegten Angaben zum 2. Datenschnitt für die Patientengruppen a) und b) um die 70% Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der jeweils relevanten Teilpopulation. Aus den vorgelegten Angaben geht jedoch auch hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese möglich und damit auch angezeigt gewesen wäre.

Um konkret die Unsicherheit für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu adressieren, die sich aus der nicht regelhaft eingesetzten Erhaltungstherapie mit Avelumab ergeben, legt der pharmazeutische Unternehmer zum 1. Datenschnitt sowie zum 2. Datenschnitt (im Rahmen der Stellungnahme vorgelegt) 3 Sensitivitätsanalysen sowie Kippunktanalysen (im Rahmen der Stellungnahme vorgelegt) vor.

In den mit der Stellungnahme vorgelegten Kippunktanalysen werden sukzessive Patientinnen und Patienten, die in der Sensitivitätsanalyse 2 als überlebt imputiert worden sind, zu ihrem ursprünglichen Todeszeitpunkt als verstorben gewertet, während die verbliebenen Patienten weiterhin als überlebt in die Analyse eingehen. Die Todesereignisse werden dabei gemäß dem pharmazeutischen Unternehmer in aufsteigender Reihenfolge wieder als solche gewertet, d. h. Patientinnen und Patienten mit kürzerer tatsächlicher Überlebenszeit gehen als erste wieder in die Analyse ein. Die Ergebnisse der Kippunktanalysen werden als nicht ausreichend sicher bewertet und beruhen auf nicht überprüfbaren Annahmen, sodass sie nicht geeignet sind, um zusätzlich zu den vorgelegten Sensitivitätsanalysen das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Daher werden die Ergebnisse der Kippunktanalysen nicht herangezogen.

In den Sensitivitätsanalysen wurden Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung gemäß Kriterien des pharmazeutischen Unternehmers nicht erhalten haben und verstorben sind, in unterschiedlicher Weise berücksichtigt.

- Sensitivitätsanalyse 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, werden zum Todeszeitpunkt zensiert. Damit geht die Beobachtungszeit dieser Patientinnen und Patienten bis zum Versterben in die Analyse ein, ohne dass das Ereignis selbst berücksichtigt wird.
- Sensitivitätsanalyse 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert und somit als bis zum Datenschnitt ereignisfrei (d. h. überlebt) imputiert.
- Sensitivitätsanalyse 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, werden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. In dieser Analyse wurde vereinfacht unterstellt, die Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in einem Ausmaß profitiert, das sich nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers aus der Studie JAVELIN Bladder 100 ergibt.

Die Sensitivitätsanalyse 2 stellt eine Maximalannahme dar, da sie davon ausgeht, dass alle Patientinnen und Patienten, für die gemäß des pharmazeutischen Unternehmers eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, stattdessen bis zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts überlebt hätten. Sie stellt somit für diese Patientinnen und Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben das bestmögliche Ergebnis zum vorliegenden Datenschnitt dar. Es wird davon ausgegangen, dass das tatsächliche Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben bei vollständiger Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab zwischen dem Ergebnis der Hauptanalyse (alle verstorben) und der Sensitivitätsanalyse 2 (alle am Leben) gelegen hätte. Die Sensitivitätsanalyse 1 und 3 liefern hierzu ergänzende Informationen mit weniger extremen Annahmen für die Ersetzung bzw. Berücksichtigung der Todesfälle in dieser Gruppe.

Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 bis 3 sind geeignet, um die Unsicherheit aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in Bezug auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung nicht erhalten haben und verstorben sind, hinreichend zu adressieren.

Es liegen weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab vor. Dazu zählen beispielsweise die fehlenden konkreten Angaben zum Einsatz von Avelumab sowie die fehlenden Informationen, zu welchem Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie die Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen wurde. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie liegen keine Angaben dazu vor, zu welchem Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters die jeweiligen Ereignisse eingetreten sind. Daher bleibt unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach letzter Dosis der Chemotherapie ein früherer Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre, von dem sie potenziell profitiert hätten.

Insgesamt können die Ergebnisse der Studie EV-302 / KN-A39 auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben trotz der beschriebenen Unsicherheiten interpretiert und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie EV-302 / KN-A39 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Unter Berücksichtigung der vorgelegten Sensitivitätsanalysen ist es möglich, die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in der vorliegenden Datenkonstellation zu interpretieren.

In der Hauptanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Auch in den vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 und 3, in denen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre und die ohne Erhaltungstherapie verstorben sind, unterschiedlich berücksichtigt wurden, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt nicht erhalten, wenn von der Maximalannahme ausgegangen wird, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten (Sensitivitätsanalyse 2). Da die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten dieser Annahme (alle Patientinnen und Patienten überleben bis zum Datenschnitt) mit zunehmender Beobachtungsdauer, d. h. für den 2. Datenschnitt im Vergleich zum 1. Datenschnitt, immer weiter abnimmt, stellt dies in der vorliegenden Datensituation einen Zusatznutzen nicht infrage.

Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine relevante Verbesserung gewertet. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der 3 vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes. Daher ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben festzustellen, dessen Ausmaß sich insgesamt nicht sicher quantifizieren lässt.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie EV-302 / KN-A38 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt, ausgewertet gemäß RECIST- (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1) Kriterien Version 1.1. durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee.

Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ist das PFS im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) statistisch signifikant verlängert.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

### *Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g)*

Für die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) liegen im vorgelegten Dossier jeweils Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 10) vor. Für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) waren diese Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da die Responseschwelle von  $\geq 2$  Punkten für diese Endpunkte nicht prädefiniert war und nicht genau 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 1,5$  Punkte vorgelegt, was 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Die Auswertungen zum Endpunkt Schmerzintensität des BPI-SF zu den Items 3-6 werden nur ergänzend dargestellt. Um eine Doppelzählung zu vermeiden, werden nur der stärkste Schmerz und die Beeinträchtigung durch Schmerz für die Bewertung herangezogen.

Für die Endpunkte stärkster Schmerz und Beeinträchtigung durch Schmerz zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Die Symptomatik wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte.

Für die Endpunkte „Fatigue“, „Schmerzen“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“ und „Diarrhö“ zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitverlust“ und „Verstopfung“ zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie).

### Lebensqualität

#### *EORTC QLQ-C30*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte.

Für die Endpunkte „globaler Gesundheitsstatus“, „Rollenfunktion“, „emotionale Funktion“ und „kognitive Funktion“ zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt „körperliche Funktion“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt „soziale Funktion“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen Effektmodifikationen für die Merkmale Alter und Metastasen vor, die nicht beurteilbar sind.

Vor dem Hintergrund, dass sich die dargestellten Effektmodifikationen nur bei einzelnen Endpunkten zeigen, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Insgesamt ergeben sich für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt*

In der Studie EV-302/KN-A39 traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UEs auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Therapieabbrüche aufgrund von UEs*

Für die Endpunkte SUE und Abbrüche aufgrund von UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)*

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab.

#### *Spezifische UEs*

*Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs)*

Für die Endpunkte Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs) zeigt sich

jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

#### *Schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)*

Für den Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Weitere spezifische UEs*

Für die Endpunkte Übelkeit (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Harnwegsinfektion (schwere UEs) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Für die Endpunkte Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Diarrhö (schwere UEs) und Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Für den Endpunkt Erbrechen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil, für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren als auch ≥ 65 Jahren ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund, dass sich diese Effektmodifikation nur bei einzelnen Endpunkten zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Zusammenfassend zeigen sich bei den Nebenwirkungen für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie liegen die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Studie EV-302 / KN-A39 vor. Die Bewertung basiert auf der relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind.

In der Studie EV-302/KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen. Es liegen Sensitivitätsanalysen vor, in denen Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung gemäß Kriterien des pharmazeutischen Unternehmers nicht erhalten haben und verstorben sind, in unterschiedlicher Weise berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Studie können auf Grundlage der vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben trotz der

beschriebenen Unsicherheiten interpretiert und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Hauptanalyse und in den vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 und 3 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine relevante Verbesserung gewertet. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der 3 vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes. Daher ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben festzustellen, dessen Ausmaß sich insgesamt nicht sicher quantifizierbar lässt.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Cisplatin + Gemcitabin.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung liegen positive Effekte auf das Gesamtüberleben, die Morbidität sowie hinsichtlich der Nebenwirkungen vor. Der Vorteil beim Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. Das Ausmaß des Effektes lässt sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren.

In der Gesamtbewertung wird daher für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie EV-302/KN-A39.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie EV-302/KN-A39 wird als niedrig eingeschätzt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegt für die Ergebnisse (erhoben mit BPI-SF Item 3, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) aufgrund sinkenden Rücklaufs des jeweiligen Fragebogens im Studienverlauf, des Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) ein erhöhtes Verzerrungspotential vor.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft, da im Vergleichsarm lediglich die Behandlung mit der Chemotherapie abgebildet wird, nicht jedoch der Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der vorliegenden Bewertung in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie EV-302 / KN-A39 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Unter Berücksichtigung der vorgelegten Sensitivitätsanalysen ist es möglich, die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in der vorliegenden Datenkonstellation zu interpretieren.

In der Hauptanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

Auch in den 3 vorgelegten Sensitivitätsanalysen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt auch in der Sensitivitätsanalyse 2 erhalten, die von der Maximalannahme ausgeht, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten.

Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine deutliche Verbesserung gewertet.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie EV-302 / KN-A39 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt, ausgewertet gemäß RECIST- (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1) Kriterien Version 1.1. durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee.

Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ist das PFS im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) statistisch signifikant verlängert.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

#### *Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) und Beeinträchtigung durch Schmerzen (BPI-SF Item 9a-g)*

Für die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) liegen im vorgelegten Dossier jeweils Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 10) vor. Für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) waren diese Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da die Responseschwelle von  $\geq 2$  Punkten für diese Endpunkte nicht prädefiniert war und nicht genau 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 1,5$  Punkte vorgelegt, was 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Die Auswertungen zum Endpunkt Schmerzintensität des BPI-SF zu den Items 3-6 werden nur ergänzend dargestellt. Um eine Doppelzählung zu vermeiden, werden nur der stärkste Schmerz und die Beeinträchtigung durch Schmerz für die Bewertung herangezogen.

Für den Endpunkt stärkster Schmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor. Für Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund, dass sich diese Effektmodifikation nur bei einzelnen Endpunkten zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerzen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Die Symptomatik wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte.

Für den Endpunkt „Fatigue“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, für Männer ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt „Verstopfung“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen als auch für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund, dass sich die dargestellten Effektmodifikationen nur bei einzelnen Endpunkten zeigen, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Für den Endpunkt „Übelkeit und Erbrechen“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

Für die Endpunkte „Schmerzen“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“ und „Diarrhö“ zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie).

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### *EORTC QLQ-C30*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte herangezogen. In keiner der Funktionsskalen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt für Endpunkte „Rollenfunktion“ und „emotionale Funktion“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, für Männer ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Vor dem Hintergrund, dass sich die dargestellten Effektmodifikationen nur bei einzelnen Endpunkten zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Insgesamt ergeben sich für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt*

In der Studie EV-302 / KN-A39 traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UEs auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Therapieabbrüche aufgrund von UEs*

Für die Endpunkte SUE und Abbrüche aufgrund von UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)*

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab.

#### *Spezifische UEs*

#### *Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs)*

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

#### *Schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)*

Für den Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Weitere spezifische UEs*

Für die Endpunkte Obstipation (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

Für die Endpunkte Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs) und akute Nierenschädigung (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

Zusammenfassend zeigen sich bei den Nebenwirkungen für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie liegen die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Studie EV-302 / KN-A39 vor.

In der Studie EV-302/KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen. Es liegen Sensitivitätsanalysen vor, in denen Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung gemäß Kriterien des pharmazeutischen Unternehmers nicht erhalten haben und verstorben sind, in unterschiedlicher Weise berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Studie können auf Grundlage der vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben trotz der beschriebenen Unsicherheiten interpretiert und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Hauptanalyse und in den drei vorgelegten Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine deutliche Verbesserung gewertet.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.

Insgesamt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) vorliegt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie EV-302/KN-A39.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie EV-302/KN-A39 wird als niedrig eingeschätzt.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegt für die Ergebnisse (erhoben mit BPI-SF Item 3, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) aufgrund sinkenden Rücklaufs des jeweiligen Fragebogens im Studienverlauf, des Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) ein erhöhtes Verzerrungspotential vor.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft, da im Vergleichsarm lediglich die Behandlung mit der Chemotherapie abgebildet wird, nicht jedoch der Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der vorliegenden Bewertung in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

### 2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Enfortumab Vedotin:

„Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden der Fragestellung für die Nutzenbewertung 2 Patientengruppen zugrunde gelegt. Diese unterscheiden sich darin, ob die Patientinnen und Patienten Cisplatin geeignet sind oder nicht:

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung
- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie EV-302 / KN-A39. In dieser offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurden Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie eingeschlossen, die für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind. Die Bewertung basiert auf dem im Stellungnahmeverfahren eingereichten 2. Datenschnitt der Studie EV-302 / KN-A39 vom 08. August 2024

Zu a)

Für Erwachsene, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, wurde Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Hauptanalyse sowie in den Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Insgesamt wird die Verlängerung des Gesamtüberlebens als relevante Verbesserung gewertet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unterscheiden sich jedoch deutlich

hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes. Daher lässt sich ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben festzustellen, dessen Ausmaß sich insgesamt nicht sicher quantifizieren lässt.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Cisplatin + Gemcitabin.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanten Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung liegen positive Effekte auf das Gesamtüberleben, die Morbidität sowie hinsichtlich der Nebenwirkungen vor. Das Ausmaß des Effektes auf das Gesamtüberleben weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt.

In der Gesamtbewertung wird daher für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Zu b)

Für Erwachsene, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, wurde Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Hauptanalyse sowie in den Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine deutliche Verbesserung gewertet.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanten Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.

Insgesamt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) vorliegt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss grundsätzlich die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Verfahren zu Pembrolizumab<sup>3</sup> hinsichtlich der Gesamtpopulation zugrunde.

Diese sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Es liegen sowohl unterschätzende Faktoren, wie insbesondere die Ermittlung der Anteilswerte der UICC-Stadien unter Einbezug von Fällen mit unbekanntem Stadium in der Obergrenze als auch überschätzende Faktoren, wie zumindest für die Untergrenze die implizite Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass alle Patientinnen und Patienten für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind, vor.

Für die Untergrenze der Patientengruppe a) werden die Zahlen aus dem Verfahren zu Nivolumab<sup>4</sup> ergänzend herangezogen.

Zur Näherung an die Anteilswerte der einzelnen Patientengruppen werden Angaben aus den Publikationen von Richters<sup>5</sup> et al. und Miloy<sup>6</sup> et al., welche den deutschen Versorgungskontext näherungsweise abbilden, herangezogen. Demnach lag bei 42,7 % bzw. 64% eine Cisplatin-, für 47,4 % bzw. 18% eine Carboplatin- und für 9,8 % bzw. 19 % weder eine Cisplatin- noch Carboplatin-Eignung vor. Auf Grundlage der Anteile der in der Studie untersuchten Patientinnen und Patienten werden gewichtete Mittelwerte gebildet, sodass insgesamt von folgenden Anteilen ausgegangen wird und hinsichtlich auf die Gesamtpopulation mit einer Spanne von 1051 bis 2597 Patientinnen und Patienten angewendet wird:

49 % Patientinnen und Patienten, die für Cisplatin geeignet sind.

39 % Patientinnen und Patienten, die nicht für Cisplatin geeignet sind.

12 % Patientinnen und Patienten, die weder für Cisplatin noch für Carboplatin geeignet sind.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Padcev (Wirkstoff: Enfortumab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. März 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/padcev-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/padcev-epar-product-information_de.pdf)

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

---

<sup>3</sup> <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1132/>

<sup>4</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6975/2024-12-19\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-1081\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6975/2024-12-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-1081_BAnz.pdf)

<sup>5</sup> Richters et al. Overall Survival of Patients Receiving Cisplatin or Carboplatin for Primary Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Dutch Nationwide Cohort Study. Eur Urol Focus 2022; 8(4): 995-1002.

<sup>6</sup> Milloy N et al. Real-World Analysis of Treatment Patterns and Platinum-Based Treatment Eligibility of Patients With Metastatic Urothelial Cancer in 5 European Countries. J. Clin Genitourin Cancer. 2024 Feb;22(1):e136-e147.e1.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, sowie eine Patientenkarte, zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Enfortumab Vedotin potenziell auftretenden Hautreaktionen einschließlich schwerer Hautreaktionen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2025).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>7</sup>.

Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin bei inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom legt die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Dosierung von Carboplatin in Höhe von 4,5 x [GFR + 25] mg an Tag 1 und Gemcitabin in Höhe von 1 000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus fest.

Die Berechnung der Dosierung von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion anhand der Cockcroft-Gault-Gleichung, wobei Durchschnittswerte für Größe (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm)<sup>7</sup>, Gewicht (Frauen: 69,2 kg, Männer: 85,8 kg)<sup>7</sup>, Alter (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)<sup>8</sup> und mittlere Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl)<sup>9</sup> für Frauen und Männer in Deutschland im Jahr 2021 herangezogen werden.

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 4,5 = 573,3 mg) und Männer (AUC 4,5 = 688,1 mg) gebildete Mittelwert (AUC 4,5 = 630,7 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

---

<sup>7</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

<sup>8</sup> Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

<sup>9</sup> DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 18.01.2024]

Behandlungsdauer:

a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab				
Enfortumab Vedotin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)				
Cisplatin	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4,0 – 6,0	1	4 – 6
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	4,0 – 6,0	3	12 – 18
Erhaltungstherapie mit Avelumab				
Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	14,1 – 18,1	1	14,1 – 18,1

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab				
Enfortumab Vedotin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0 – 6,0	1	4 – 6
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0 – 6,0	2	8 – 12
Erhaltungstherapie mit Avelumab				
Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	17,1 – 20,1	1	17,1 – 20,1

#### Verbrauch:

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab					
Enfortumab Vedotin	1,25 mg/kg KG = 97,1 mg	97,1 mg	2 x 30 mg + 2 x 20 mg	34,8	69,6 x 30 mg + 69,6 x 20 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)					
Cisplatin	70 mg/m <sup>2</sup> KOF = 133,7 mg	133,7 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	4 – 6	4 x 100 mg + 4 x 50 mg – 6 x 100 mg + 6 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> KOF = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	12 – 18	24 x 1 000 mg – 36 x 1 000 mg
Erhaltungstherapie mit Avelumab					
Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	14,1 – 18,1	56,4 x 200 mg – 72,4 x 200 mg

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab					
Enfortumab Vedotin	1,25 mg/kg KG = 97,1 mg	97,1 mg	2 x 30 mg + 2 x 20 mg	34,8	69,6 x 30 mg + 69,6 x 20 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)					
Carboplatin	4,5 x [GFR+25] mg = 630,7 mg	630,7 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	4 – 6	4 x 600 mg + 4 x 50 mg – 6 x 600 mg + 6 x 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> KOF = 1 910 mg	1 910 mg	1 x 2 000 mg	8 – 12	8 x 2 000 mg – 12 x 2 000 mg
Erhaltungstherapie mit Avelumab					
Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	17,1 – 20,1	68,4 x 200 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					80,4 x 200 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Enfortumab vedotin 30 mg	1 PKI	833,35 €	1,77 €	45,51 €	786,07 €
Enfortumab vedotin 20 mg	1 PKI	559,32 €	1,77 €	30,34 €	527,21 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	1,77 €	153,37 €	2 587,93 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung					
Gemcitabin 1 000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Avelumab 200 mg	1 IFK	834,82 €	1,77 €	45,59 €	787,46 €
b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Gemcitabin 2 000 mg	1 IFK	194,23 €	1,77 €	8,68 €	183,78 €
Avelumab 200 mg	1 IFK	834,82 €	1,77 €	45,59 €	787,46 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2025

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut der Fachinformation von Avelumab ist vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin							
<b>Cisplatin (4 bis 6 Zyklen)</b>							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrisierung und forcierte Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	4 – 6	96,00 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	20 x 500 ml INF	5,51 €	0,28 €	0,38 €	4,85 €	4 – 6	9,70 € – 14,55

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene

der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im

zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

### a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.“.

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Enfortumab Vedotin (Padcev); Padcev 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Padcev 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: 07.01.2025

### b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da im vorliegenden Beschluss ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel vom G-BA festgestellt wird:

Pembrolizumab (Keytruda)

## Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

## **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. August 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG 35a hat in ihrer Sitzung am 13. August 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 20. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. September 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 20. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

Mit Schreiben vom 11. Februar 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten) beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. März 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. April 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. August 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. August 2024	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Februar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Februar 2025 4. März 2025 18. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. April 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 3. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und**

**Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie, Kombination mit Pembrolizumab)**

Vom 3. April 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. April 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 11. Februar 2025 (BAnz AT 06.05.2025 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 01. Dezember 2022 zuletzt geändert am 24. Januar 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Enfortumab Vedotin**

Beschluss vom: 3. April 2025

In Kraft getreten am: 3. April 2025

BAnz AT 16.05.2025 B1

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2024):**

Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. April 2025):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie):**

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie):**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Verstopfung“ und „Appetitverlust“
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei den schweren UEs; im Detail Nachteile und Vorteile bei spezifischen UEs
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

- Studie EV-302 / KN-A39: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab **vs.** Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin
- Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (n = 282)
- laufende, multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie
- 2. Datenschnitt vom 08. August 2024

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-98) und dem Addendum (A25-22), sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	240	36,7 [31,5; n. b.] 100 (41,7)	242	18,4 [16,4; 21,6] 149 (61,6)	0,54 [0,42; 0,70] < 0,001 AD = + 18,1 Monate
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 1 <sup>c</sup> )	240	36,7 [31,5; n. b.] 100 (41,7)	242	26,5 [19,5; n. b.] 114 (47,1)	0,71 [0,54; 0,93] 0,012 AD = + 10,2 Monate
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 2 <sup>d</sup> )	240	36,7 [31,5; n. b.] 100 (41,7)	242	28,6 [21,1; n. b.] 114 (47,1)	0,79 [0,60; 1,03] 0,077 AD = + 8,1 Monate
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 3 <sup>e</sup> )	240	36,7 [31,5; n. b.] 100 (41,7)	242	21,9 [19,5; 26,6] 140 (57,9)	0,61 [0,47; 0,79] 0,0002 AD = + 14,8 Monate

## Morbidität

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>2</sup></b>					
	240	15,0 [10,4; 20,4] 137 (57,1)	242	6,5 [6,3; 8,1] 163 (67,4)	0,51 [0,41; 0,65] < 0,0001 AD = + 8,5 Monate
<b>Schmerz (BPI-SF – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>f</sup>)</b>					
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	240	2,0 [1,3; 4,5] 132 (55,0)	242	1,8 [1,1; 3,2] 115 (47,5)	0,89 [0,68; 1,17] 0,410
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) (ergänzend dargestellt)	240	12,1 [7,3; 28,6] 99 (41,3)	242	n.e. [8,1; n.b.]	1,04 [0,75; 1,46] 0,802
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)	240	2,3 [1,5; 5,2] 137 (57,1)	242	2,0 [1,1; 4,5] 109 (45,0)	0,95 [0,72; 1,26] 0,726
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>g</sup>)</b>					
Fatigue	240	0,4 [0,4; 0,6] 170 (70,8)	242	0,4 [0,4; 0,6] 158 (65,3)	0,80 [0,63; 1,02] 0,080
Übelkeit und Erbrechen	240	2,0 [1,1; 4,6] 134 (55,8)	242	0,4 [0,4; 0,8] 142 (58,7)	0,56 [0,43; 0,73] < 0,001 AD = + 1,6 Monate
Schmerzen	240	0,7 [0,5; 1,3] 151 (62,9)	242	1,1 [0,6; 1,4] 130 (53,7)	1,04 [0,80; 1,35] 0,793
Dyspnoe	240	2,4 [1,6; 4,6] 140 (58,3)	242	2,0 [1,7; 3,9] 109 (45,0)	1,04 [0,79; 1,37] 0,773

<sup>2</sup> Daten aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers vom 23. Januar 2025

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Schlaflosigkeit	240	2,3 [0,9; 4,5] 127 (52,9)	242	2,0 [0,9; 3,8] 116 (47,9)	0,76 [0,58; 1,01] 0,063
Appetitverlust	240	0,9 [0,6; 1,7] 144 (60,0)	242	0,6 [0,4; 0,9] 132 (54,5)	0,75 [0,58; 0,97] 0,024 AD = + 0,3 Monate
Verstopfung	240	2,2 [1,5; 4,5] 128 (53,3)	242	0,7 [0,4; 1,3] 134 (55,4)	0,59 [0,46; 0,78] < 0,001 AD = + 1,5 Monate
Diarrhö	240	2,0 [1,3; 3,8] 139 (57,9)	242	3,1 [2,0; 9,3] 98 (40,5)	1,13 [0,86; 1,50] 0,371
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>h</sup>)</b>					
	240	2,5 [1,3; 5,2] 144 (60,0)	242	2,2 [1,5; 3,2] 113 (46,7)	1,02 [0,78; 1,34] 0,913

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>i</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	240	0,7 [0,6; 1,3] 158 (65,8)	242	0,9 [0,6; 1,1] 133 (55,0)	0,88 [0,68; 1,14] 0,344
körperliche Funktion	240	1,1 [0,6; 1,6] 165 (68,8)	242	0,9 [0,6; 1,1] 138 (57,0)	0,92 [0,72; 1,18] 0,472

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Rollenfunktion	240	0,6 [0,4; 0,8] 166 (69,23)	242	0,4 [0,4; 0,9] 140 (57,9)	0,90 [0,70; 1,16] 0,469
emotionale Funktion	240	3,2 [2,0; 10,1] 126 (52,5)	242	3,8 [2,0; 11,4] 96 (39,7)	1,02 [0,76; 1,36] 0,905
kognitive Funktion	240	1,8 [1,1; 2,3] 148 (61,7)	242	0,9 [0,6; 1,5] 130 (53,7)	0,89 [0,66; 1,16] 0,247
soziale Funktion	240	0,7 [0,5; 1,1] 164 (68,3)	242	0,9 [0,6; 1,1] 130 (53,7)	1,17 [0,90; 1,49] 0,236

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>i</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	239	0,2 [0,2; 0,2] 239 (100,0)	236	0,1 [0,1; 0,2] 234 (99,2)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	239	18,0 [9,5; n. b.] 112 (46,9)	236	n. e. 83 (35,2)	0,91 [0,67; 1,23] 0,543
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	239	4,2 [3,0; 6,0] 168 (70,3)	236	1,4 [1,0; 1,8] 175 (74,2)	0,52 [0,41; 0,66] < 0,001 AD = + 2,8 Monate

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>j</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	239	12,2 [9,7; 17,9] 110 (38,5)	236	n. e. 58 (24,6)	0,73 [0,50; 1,06] 0,095
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	239	12,6 [7,2; n. b.] 108 (45,2)	236	n. e. 10 (4,2)	-
Immunvermittelte SUEs	239	n. e. 36 (15,1)	236	n. e. 2 (0,8)	11,08 [2,61; 46,92] < 0,001
Immunvermittelte schwere UEs	239	n. e. 51 (21,3)	236	n. e. 3 (1,3)	11,07 [3,40; 36,11] < 0,001
periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	239	4,4 [3,5; 5,1] 163 (68,2)	236	n. e. 43 (18,2)	3,30 [2,33; 4,67] < 0,001
Hautreaktionen	239	0,5 [0,4; 0,6] 204 (85,4)	236	n. e. 61 (25,8)	5,90 [4,40; 7,89] < 0,001
schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs)	239	n. e. 19 (7,9)	236	n. e. 2 (0,8)	7,70 [1,77; 33,57] 0,001
schwere Nephrotoxizität	239	n. e. 17 (7,1)	236	n. e. 16 (6,8)	0,69 [0,33; 1,46] 0,330
Übelkeit (PT, UEs)	239	n. e. 63 (26,4)	236	3,3 [2,1; n. b.] 120 (50,8)	0,36 [0,26; 0,49] < 0,001
Erbrechen (PT, UEs)	239	n. e. 27 (11,3)	236	n. e. 42 (17,8)	0,47 [0,28; 0,79] 0,004
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	239	24,6 [12,7; n. b.] 93 (38,9)	236	n. e. 14 (5,9)	5,30 [2,98; 9,41] < 0,001

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>j</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs)	239	n. e. 17 (7,1)	236	n. e. 33 (14,0)	0,17 [0,07; 0,40] < 0,001
Endokrine Erkrankung (SOC, UEs)	239	n. e. 40 (16,7)	236	n. e. 2 (0,8)	13,47 [3,21; 56,56] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)	239	n. e. 28 (11,7)	236	n. e. 6 (2,5)	3,22 [1,29; 7,99] 0,008
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	239	n. e. 26 (10,9)	236	n. e. 4 (1,7)	4,07 [1,37; 12,04] 0,006
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	239	n. e. 17 (7,1)	236	4,9 [3,0; n. b.] 110 (46,6)	0,08 [0,05; 0,15] < 0,001
Harnwegsinfektion (PT, schwere UEs)	239	n. e. 8 (3,3)	236	6,1 [6,1; n. b.] 19 (8,1)	0,32 [0,13; 0,76] 0,007
Diarrhö (PT, schwere UEs)	239	n. e. 11 (4,6)	236	n. e. 2 (0,8)	4,34 [0,94; 20,10] 0,040
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	239	n. e. 17 (7,1)	236	n. e. 24 (10,2)	0,30 [0,14; 0,68] 0,002
Leber- und Gallenerkrankun	239	n. e. 11 (4,6)	236	n. e. 1 (0,4)	7,95 [0,995; 63,60] 0,020

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>j</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
gen (SOC, schwere UEs)					
<p><sup>a</sup> HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach PD-L1-Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorliegend vs. nicht vorliegend)</p> <p><sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>c</sup> Zensierung zum Todeszeitpunkt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert.</p> <p><sup>d</sup> Zensierung zum Datenschnitt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p><sup>e</sup> Modifiziertes Todesdatum: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. Es wurde vereinfacht unterstellt, die Patientinnen und Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es in der Zulassungsstudie von Avelumab (JAVELIN Bladder 100) gezeigt wurde.</p> <p><sup>f</sup> Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 2</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).</p> <p><sup>g</sup> Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p><sup>h</sup> Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p><sup>i</sup> Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p><sup>j</sup> HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Cell Death-Ligand 1; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile für den Endpunkt „stärkster Schmerz“ und in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Verstopfung“
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei den schweren UEs; im Detail Nachteile und Vorteile bei spezifischen UEs
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

- Studie EV-302 / KN-A39: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab **vs.** Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin
- Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten, die **nicht** für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind
- laufende, multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie
- 2. Datenschnitt vom 08. August 2024

## Mortalität

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamt-überleben	202	25,6 [23,0; 36,3] 103 (51,0)	202	12,9 [11,3; 15,0] 148 (73,3)	0,47 [0,37; 0,63] < 0,0001 AD = + 12,7 Monate
Gesamt-überleben (Sensitivitätsanalyse 1 <sup>c</sup> )	202	25,6 [23,0; 36,3] 103 (51,0)	202	15,0 [12,2; 20,0] 148 (73,3)	0,61 [0,47; 0,80] 0,0002 AD = + 10,6 Monate
Gesamt-überleben (Sensitivitätsanalyse 2 <sup>d</sup> )	202	25,6 [23,0; 36,3] 103 (51,0)	202	15,9 [12,5; 21,2] 120 (59,4)	0,71 [0,55; 0,93] 0,0110 <sup>a</sup> AD = + 9,7 Monate
Gesamt-überleben (Sensitivitätsanalyse 3 <sup>e</sup> )	202	25,6 [23,0; 36,3] 103 (51,0)	202	14,7 [12,5; 18,3] 143 (70,8)	0,54 [0,42; 0,70] < 0,001 <sup>a</sup> AD = + 10,9 Monate

## Morbidität

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>3</sup></b>					
	202	10,6 [8,3; 14,6] 125 (61,9)	202	6,1 [5,8; 6,2] 154 (76,2)	0,45 [0,35; 0,57] < 0,0001 AD = + 4,5 Monate
<b>Schmerz (BPI-SF – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>f</sup>)</b>					
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	202	3,2 [1,6; 13,5] 88 (43,6)	202	1,3 [0,7; 2,2] 107 (53,0)	0,67 [0,49; 0,92] 0,012
<i>Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) (ergänzend dargestellt)</i>	202	19,7 [10,8; n.b.] 69 (34,2)	202	5,9 [2,4; 8,0] 86 (42,6)	0,61 [0,42; 0,88] 0,008
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)	202	2,7 [1,3; 10,8] 90 (44,6)	202	1,3 [0,8; 2,0] 112 (55,4)	0,74 [0,54; 1,02] 0,069
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>g</sup>)</b>					
Fatigue	202	0,6 [0,4; 0,8] 131 (64,9)	202	0,4 [0,4; 0,6] 132 (65,3)	0,77 [0,58; 1,02] 0,068
Übelkeit und Erbrechen	202	1,8 [1,1; 2,7] 105 (50,5)	202	1,1 [0,4; 1,5] 118 (58,4)	0,72 [0,54; 0,97] 0,037 AD = + 0,7 Monate
Schmerzen	202	1,1 [0,7; 2,0] 110 (52,5)	202	0,9 [0,5; 1,3] 120 (59,4)	0,79 [0,59; 1,06] 0,110
Dyspnoe	202	2,0 [1,5; 3,1] 104 (51,5)	202	1,5 [1,1; 2,2] 108 (53,5)	0,85 [0,62; 1,15] 0,299
Schlaflosigkeit	202	1,6 [1,1; 2,2] 102 (50,5)	202	1,3 [0,9; 2,2] 96 (47,5)	0,87 [0,64; 1,20]

<sup>3</sup> Daten aus Modul 4 des Nutzenbewertungs-Dossiers vom 20. September 2024

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
					0,409
Appetitverlust	202	0,9 [0,7; 1,3] 118 (58,4)	202	1,1 [0,6; 1,5] 110 (54,5)	0,96 [0,71; 1,30] 0,859
Verstopfung	202	2,2 [1,5; 3,1] 97 (48,0)	202	0,4 [0,4; 0,9] 113 (55,9)	0,49 [0,36; 0,68] < 0,0001 AD = + 1,8 Monate
Diarrhö	202	2,0 [1,3; 3,1] 104 (51,5)	202	4,6 [2,0; 11,0] 79 (39,1)	1,33 [0,96; 1,85] 0,075
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>h</sup>)</b>					
	202	1,5 [1,0; 3,2] 110 (54,5)	202	1,3 [0,9; 2,0] 111 (55,0)	0,89 [0,66; 1,21] 0,508

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>i</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	202	1,1 [0,6; 1,5] 123 (60,9)	202	0,9 [0,6; 1,1] 116 (57,4)	0,96 [0,71; 1,30] 0,841
körperliche Funktion	202	1,1 [0,7; 1,7] 126 (62,4)	202	0,7 [0,4; 1,1] 126 (62,4)	0,82 [0,61; 1,09] 0,168
Rollenfunktion	202	0,7 [0,5; 1,1] 126 (62,4)	202	0,4 [0,4; 0,6] 137 (67,8)	0,76 [0,56; 1,01] 0,063
emotionale Funktion	202	4,5 [2,5; 9,4] 92 (45,5)	202	2,0 [1,1; 3,2] 96 (47,5)	0,74 [0,53; 1,04] 0,087
kognitive Funktion	202	1,5 [1,1; 2,0] 114 (56,4)	202	0,9 [0,6; 1,5] 117 (57,9)	0,80 [0,59; 1,07] 0,140
soziale Funktion	202	0,9 [0,6; 1,3] 122 (60,4)	202	0,9 [0,4; 1,1] 114 (56,4)	1,04 [0,77; 1,41] 0,752

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>j</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	201	0,3 [0,2; 0,3] 200 (99,5)	197	0,2 [0,1; 0,2] 193 (98,0)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	201	7,9 [5,3; 13,1] 122 (56,2)	197	5,4 [4,2; n. b.] 86 (43,7)	0,87 [0,64; 1,18] 0,365
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	201	2,6 [2,0; 4,0] 163 (81,1)	197	0,7 [0,5; 0,9] 166 (84,3)	0,46 [0,36; 0,58] < 0,001 AD = + 1,9 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	201	11,5 [8,9; 15,0] 102 (50,7)	197	n. e. 35 (17,8)	1,35 [0,88; 2,06] 0,169
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
<i>immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)</i>	201	11,0 [6,9; 23,9] 93 (46,3)	197	n. e. 11 (5,6)	-
Immunvermittelte SUEs	201	n. e. 24 (11,9)	197	n. e. 2 (1,0)	6,93 [1,58; 30,31] 0,003
Immunvermittelte schwere UEs	201	n. e. 45 (22,4)	197	n. e. 2 (1,0)	15,92 [3,82; 66,38] < 0,001
periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	201	4,5 [3,7; 5,1] 133 (66,2)	197	n. e. 17 (8,6)	6,41 [3,83; 10,73] < 0,001
Hautreaktionen	201	0,6 [0,5; 0,7] 163 (81,1)	197	n. e. 51 (25,9)	4,95 [3,60; 6,81] < 0,001

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>j</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs) <sup>m</sup>	201	n. e. 12 (6,0)	197	n. e. 1 (0,5)	10,71 [1,38; 82,92] 0,005
schwere Nephrotoxizität	201	n. e. 28 (13,9)	197	n. e. 15 (7,6)	1,12 [0,57; 2,23] 0,736
Obstipation (PT, UEs)	201	n. e. 50 (24,9)	197	n. e. 71 (36,0)	0,45 [0,30; 0,66] < 0,001
Diarrhö (PT, UEs)	201	23,9 [11,1; n. b.] 80 (39,8)	197	n. e. 29 (14,7)	2,30 [1,48; 3,56] < 0,001
Dysgeusie (PT, UEs)	201	n. e. 46 (22,9)	197	n. e. 9 (4,6)	4,83 [2,35; 9,92] < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	201	27,9 [17,5; n. b.] 66 (32,8)	197	n. e. 12 (6,1)	3,85 [2,04; 7,26] < 0,001
Endokrine Erkrankung (SOC, UEs)	201	n. e. 39 (19,4)	197	n. e. 4 (2,0)	5,47 [1,90; 15,79] < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	201	n. e. 47 (23,4)	197	1,3 [1,0; 1,6] 135 (68,5)	0,14 [0,09; 0,20] < 0,001
akute Nierenschädigung (PT, schwere UEs)	201	n. e. 16 (8,0)	197	n. e. 4 (2,0)	3,05 [0,99; 9,36] 0,041

<sup>a</sup> HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach PD-L1-Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorliegend vs. nicht vorliegend)

<sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>c</sup> Zensurierung zum Todeszeitpunkt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert.

<sup>d</sup> Zensurierung zum Datenschnitt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>j</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>

<sup>e</sup> Modifiziertes Todesdatum: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. Es wurde vereinfacht unterstellt, die Patientinnen und Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es in der Zulassungsstudie von Avelumab (JAVELIN Bladder 100) gezeigt wurde.

<sup>f</sup> Eine Zunahme des Scores um  $\geq 2$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).

<sup>g</sup> Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

<sup>h</sup> Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

<sup>i</sup> Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

<sup>j</sup> HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; AEOSI = Adverse Events of Special Interest; BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Cell Death-Ligand 1; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

circa 510 bis 1 260 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

circa 410 bis 1 020 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Padcev (Wirkstoff: Enfortumab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. März 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/padcev-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/padcev-epar-product-information_de.pdf)

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, sowie eine Patientenkarte, zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Enfortumab Vedotin potenziell auftretenden Hautreaktionen einschließlich schwerer Hautreaktionen.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

#### a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab	
Enfortumab Vedotin	91 404,29 €
Pembrolizumab	90 059,96 €
Gesamt	181 464,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)	
Cisplatin	463,72 € – 695,58 €
Gemcitabin	2 159,04 € – 3 238,56 €
Gesamt	2 622,76 € – 3 934,14 €
Erhaltungstherapie mit Avelumab	
Avelumab	44 412,74 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) –

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
	57 012,10 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Cisplatin und Gemcitabin inklusive anschließender Erhaltungstherapie mit Avelumab	
Gesamt	48 346,88 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 59 634,86 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	105,70 € – 110,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2025)

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab					
Enfortumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	2	34,8	3 480 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4 (21-tägig) oder 8,7 (42-tägig)	1 740 € (21-tägig) oder 870 € (42-tägig)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	12,0 – 18,0	1 200 € – 1 800 €
Erhaltungstherapie mit Avelumab					

Avelumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	14,1 – 18,1	1 410 € – 1 810 €
----------	---	-------	---	-------------	-------------------

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab	
Enfortumab Vedotin	91 404,29 €
Pembrolizumab	90 059,96 €
Gesamt	181 464,25 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)	
Carboplatin	1 268,44 € – 1 902,66 €
Gemcitabin	1 470,24 € – 2 205,36 €
Gesamt	2 738,68 € – 4 108,02 €
<b>Erhaltungstherapie mit Avelumab</b>	
Avelumab	53 862,26 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 63 311,78 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
<b>Carboplatin und Gemcitabin inklusive anschließender Erhaltungstherapie mit Avelumab</b>	
Gesamt	57 970,28 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 66 050,46 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab					
Enfortumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	2	34,8	3 480 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4 (21-tägig) oder 8,7 (42-tägig)	1 740 € (21-tägig) oder 870 € (42-tägig)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	8,0 – 12,0	800 € – 1 200 €
Erhaltungstherapie mit Avelumab					
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,1 – 20,1	1 710 € – 2 010 €

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt:

- Pembrolizumab (Keytruda)

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da im vorliegenden Beschluss ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel vom G-BA festgestellt wird:

- Pembrolizumab (Keytruda)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:**

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Enfortumab Vedotin

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

03. April 2025

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.

Patientengruppe a

Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen<sup>2</sup>)

Pembrolizumab (Keytruda)

Geltungsdauer der Benennung

Seit 03. April 2025

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

**III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. April 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 16.05.2025 B1

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2025&edition=BAnz+AT+16.05.2025>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. September 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 14. März 2025 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder me



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

#### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie, Kombination mit Pembrolizumab)

##### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Enfortumab Vedotin
- **Handelsname:** Padcev
- **Therapeutisches Gebiet:** Urothelkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma Europe B.V

##### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1107)

#### Modul 1

(PDF 624,57 kB)

#### Modul 2

(PDF 810,89 kB)

#### Modul 3

(PDF 2,21 MB)

#### Modul 4

(PDF 8,81 MB)

#### Anhang zu Modul 4

(PDF 182,88 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,55 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1133/>

02.01.2025 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder me Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Enfortumab Vedotin (Padcev)

Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

**b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

Stand der Information: August 2024

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2025 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 4,66 MB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 157,50 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2025
  - Mündliche Anhörung: 10.02.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

**Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Enfortumab Vedotin - 2024-10-01-D-1107*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.02.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder me

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.06.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Februar 2025 um 11:32 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	23.01.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	17.01.2025
Merck Healthcare Germany GmbH	21.01.2025
BeiGene Germany GmbH	23.01.2025
Pfizer Pharma GmbH	23.01.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	23.01.2025
Johnson & Johnson / Janssen-Cilag GmbH	23.01.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Urologie DGU	24.01.2025

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Astellas Pharma GmbH</b>						
Fr. Yah	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dogan	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dornstauder	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Felder	ja	ja	ja	nein	nein	ja
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Hr. Dr. Grötzinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Hofmann-Xu	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Merck Healthcare Germany GmbH</b>						
Fr. Dr. Osowski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Cremer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>BeiGene Germany GmbH</b>						
Fr. Bauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>						
Fr. Dr. Aga-Barfknecht	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Trescher	ja	nein	nein	nein	nein	nein

MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Sahakyan	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Grüninger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Wieland-Schulz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Frénoy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Johnson & Johnson / Janssen-Cilag GmbH						
Hr. Dr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Schulat	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)						
Hr. Prof. Dr. Grimm	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Fr. Prof. Dr. von Amsberg	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin (PADCEV™) (Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1107)
Stellungnahme von	<i>Astellas Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt die Astellas Pharma GmbH Stellung zu der am 02.01.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin (PADCEV™) im neuen AWG der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen [1]. Enfortumab Vedotin wird hierbei in Kombination mit Pembrolizumab eingesetzt. Zeitgleich zur Indikationserweiterung von Enfortumab Vedotin wurde für Pembrolizumab ein neues AWG in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen zugelassen [2]. Dadurch ergibt sich ein paralleles Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab [3].</p> <p><b>Zusatznutzenbewertungen zu Enfortumab Vedotin</b></p> <p>Im Erstverfahren zu Enfortumab Vedotin im Jahr 2022 erkannte der G-BA aufgrund eines medianen Überlebensvorteils im zweiten Datenschnitt von 3,97 Monaten (12,91 vs. 8,94 Monate) einen beträchtlichen Zusatznutzen für Enfortumab Vedotin gegenüber der zVT bei vorbehandeltem Urothelkarzinom an [4]. Zum aktuellen Verfahren zur Erstlinientherapie liegen nun die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts der Studie EV-302 vor und werden mit dieser Stellungnahme separat eingereicht [5]. Der mediane Überlebensvorteil bei einer Behandlung mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zVT zum zweiten Datenschnitt um ein Vielfaches über dem medianen Überlebensvorteil des Erstverfahrens.</p>	<p>Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vom 08. August 2023 der noch laufenden Studie EV-302 / KN-A39 vor, welche seit März 2020 in 183 Studienzentren, insbesondere in Asien, Europa und Nordamerika, durchgeführt wird.</p> <p>Bei der Studie EV-302 / KN-A39 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie, in welche insgesamt 886 Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem Urothelkarzinom der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter oder der Harnröhre eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (N = 442) oder Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (N = 444) randomisiert wurden.</p> <p>Bei 482 Patientinnen und Patienten wurde vor der Randomisierung eine Cisplatin-Eignung (Interventionsarm: n = 240, Vergleichsarm: n = 242) festgestellt. Demgegenüber wurden 404 Patientinnen und Patienten (Interventions- und Vergleichsarm: jeweils n = 202) in Abhängigkeit der glomeruläre Filtrationsrate (GFR), des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), des audiometrisches Hörverlusts und des Vorliegens einer Herzinsuffizienz als Cisplatin-ungeeignet beurteilt und einer Behandlung mit Carboplatin zugewiesen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten des 2. Datenschnitts vom 08.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (Teilpopulation a), beläuft sich dieser auf 18,3 Monate (36,7 vs. 18,4 Monate) und ist somit fast fünffach so hoch wie im Erstverfahren. Bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind (Teilpopulation b), ist der Überlebensvorteil mit 12,7 Monaten (25,6 vs. 12,9 Monaten) mehr als dreimal so hoch. In beiden Teilpopulationen wird das Gesamtüberleben gegenüber der zVT effektiv verdoppelt. Diese neuen Erkenntnisse unterstreichen die Position von Astellas, dass in beiden Teilpopulationen ein erheblicher Zusatznutzen vorliegt.</p> <p>Das IQWiG zieht in der zugrundeliegenden Nutzenbewertung die Studie EV-302 zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Für die Teilpopulation b) wird der von der Astellas Pharma GmbH beanspruchte erhebliche Zusatznutzen bestätigt, für Teilpopulation a) ist der Zusatznutzen aus Sicht des IQWiG nicht-quantifizierbar. Im Folgenden legt die Astellas Pharma GmbH im Rahmen dieser Stellungnahme sowie im ebenfalls eingereichten Anhang „Darstellung des zweiten Datenschnitts“ [5] dar, weshalb sich auf Basis der Studie EV-302 auch für Teilpopulation a) ein erheblicher Zusatznutzen ergibt. Die entsprechenden Ergebnisse des zweiten Datenschnitts sowie weiterführende Analysen zu den bereits berücksichtigten Sensitivitätsanalysen unterstreichen diese Quantifizierung für beide Teilpopulationen. Ein <b>Hinweis</b> auf einen <b>erheblichen Zusatznutzen</b> von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ergibt sich aufgrund folgender Teilaspekte:</p>	<p>August 2024 vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, wurde im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen soll. In der Studie EV-302 / KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung jedoch nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung war eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht zugelassen. Nach der Zulassung von Avelumab wurde im Studienprotokoll mit Amendment konkretisierend definiert, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach Abschluss bzw. Abbruch einer platinhaltigen Chemotherapie gemäß aktueller Fachinformation und abhängig von prüfärztlicher Einschätzung sowie lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden kann.</p> <p>Laut vorliegender Daten zum ersten Datenschnitt aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie ergänzenden Daten, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt wurden, lassen sich hinsichtlich des Einsatzes von Avelumab in der Studie EV-302/KN-A39 3 Patientengruppen differenzieren:</p> <p>4. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pharmazeutischem Unternehmer möglich war und die Avelumab erhalten haben</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hohe klinische Relevanz</b> von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im gesamten Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.</li> <li>- <b>Akzeptanz der pivotalen Studie EV-302 durch das IQWiG</b> zur Ableitung eines Zusatznutzens.</li> <li>- <b>Konsistenter erheblicher Zusatznutzen</b> für beide Teilpopulationen, auch im zweiten Datenschnitt mit höherer Datenreife und längerer Beobachtungsdauer.</li> <li>- <b>Bestätigung der Robustheit des erheblichen Überlebensvorteils</b> in beiden Teilpopulationen durch Sensitivitäts- und Kippunktanalysen.</li> </ul> <p><b>Hohe klinische Relevanz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im gesamten Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen</b></p> <p>Grundlage des Nutzenbewertungsverfahrens ist die Studie EV-302 [6,7]. Die Resultate dieser Studie wurden in der Fachwelt intensiv diskutiert und sehr begrüßt. Durch den wegweisenden klinischen Stellenwert hat sich Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zum neuen</p>	<p>5. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pharmazeutischem Unternehmer nicht möglich war</p> <p>6. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pharmazeutischem Unternehmer möglich war und die dennoch kein Avelumab erhalten haben</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist gemäß des pharmazeutischen Unternehmers bei allen Patientinnen und Patienten umgesetzt, die entweder eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben oder bei denen diese begründet nicht möglich war. Dies sind gemäß der vorgelegten Angaben zum 2. Datenschnitt für die Patientengruppen a) und b) um die 70% Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der jeweils relevanten Teilpopulation. Aus den vorgelegten Angaben geht jedoch auch hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese möglich und damit auch angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Um konkret die Unsicherheit für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu adressieren, die sich aus der nicht regelhaft eingesetzten Erhaltungstherapie mit Avelumab ergeben, legt der pharmazeutische Unternehmer zum 1. Datenschnitt sowie zum 2. Datenschnitt (im Rahmen der Stellungnahme vorgelegt) 3 Sensitivitätsanalysen sowie Kippunktanalysen (im Rahmen der Stellungnahme vorgelegt) vor.</p> <p>In den mit der Stellungnahme vorgelegten Kippunktanalysen werden sukzessive Patientinnen und Patienten, die in der Sensitivitätsanalyse 2 als überlebt imputiert worden sind, zu ihrem ursprünglichen Todeszeitpunkt als verstorben gewertet, während die verbliebenen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiestandard entwickelt, was einen Paradigmenwechsel in der Therapie des Urothelkarzinoms bedeutet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Im zugehörigen Editorial zum Erscheinen der Vollpublikation der Studie EV-302 im New England Journal of Medicine mit dem Titel ‘A New Perspective on Urothelial Cancer’, bezeichnet einer der Koordinatoren der deutschen S3 Leitlinie, Prof. Niegisch, die Ergebnisse der EV-302 Studie als Sprunginnovation: <i>‘The treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma took not just a step forward but rather a leap forward on the basis of the results of the EV-302 trial. Given these data, enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab is the new standard-care regimen against which future trials must be compared.’</i> Im Zentrum steht dabei der Paradigmenwechsel von der platinbasierten Chemotherapie hin zur Kombination von Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab in der Erstlinientherapie des Urothelkarzinoms [8].</li> <li>▪ Die Kombination aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab ist in den relevanten Leitlinien bereits vor der europäischen Zulassung gleichermaßen als der neue Therapiestandard für beide relevanten Teilpopulationen verankert worden [9–11].</li> <li>▪ Die europäische Leitlinie der EAU, eine der maßgeblichen Fachgesellschaften, spricht ebenfalls von einer disruptiven Veränderung der Therapielandschaft: <i>‘For more than 23 years, despite multiple attempts with new agents and/or combinations of treatments, platinum-based chemotherapy remained standard of care for previously untreated advanced or metastatic urothelial</i></li> </ul>	<p>Patienten weiterhin als überlebt in die Analyse eingehen. Die Todesereignisse werden dabei gemäß dem pharmazeutischen Unternehmer in aufsteigender Reihenfolge wieder als solche gewertet, d. h. Patientinnen und Patienten mit kürzerer tatsächlicher Überlebenszeit gehen als erste wieder in die Analyse ein. Die Ergebnisse der Kippunktanalysen werden als nicht ausreichend sicher bewertet und beruhen auf nicht überprüfbaren Annahmen, sodass sie nicht geeignet sind, um zusätzlich zu den vorgelegten Sensitivitätsanalysen das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Daher werden die Ergebnisse der Kippunktanalysen nicht herangezogen.</p> <p>In den Sensitivitätsanalysen wurden Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung gemäß Kriterien des pharmazeutischen Unternehmers nicht erhalten haben und verstorben sind, in unterschiedlicher Weise berücksichtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalyse 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, werden zum Todeszeitpunkt zensiert. Damit geht die Beobachtungszeit dieser Patientinnen und Patienten bis zum Versterben in die Analyse ein, ohne dass das Ereignis selbst berücksichtigt wird.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert und somit als bis zum Datenschnitt ereignisfrei (d. h. überlebt) imputiert.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, werden mit einem modifizierten</li> </ul>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>cancer. In October 2023, the landscape changed dramatically with the EV302 phase III randomized multi-centre study.</i> [10]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Seitens der europäischen Fachgesellschaft ESMO wurde ein ‚Magnitude of Clinical Benefit Score‘ (MCBS) von ‚4‘ (höchstmögliche Einstufung für die Wirksamkeit) ausgesprochen [12].</li> <li>▪ Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA betont den hohen Stellenwert der neuen Therapie: <i>‘This novel combination holds promise in the 1L approach to patients with advanced urothelial cancer’</i> [13].</li> <li>▪ Zudem wurde der klinische Stellenwert in der kürzlich stattgefundenen mündlichen Anhörung des G-BA im vergleichbaren Indikationsgebiet basierend auf den Daten der EV-302 Studie betont [14].</li> </ul> <p><b>Akzeptanz der pivotalen Studie EV-302 durch das IQWiG zur Ableitung eines Zusatznutzens</b></p> <p>Auf Basis des von der Astellas Pharma GmbH eingereichten Evidenzpakets wurde mit der Studie EV-302 erstmalig seitens des IQWiG eine Studie in der Erstlinienbehandlung unter Berücksichtigung von Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie als geeignet anerkannt und zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Neben der Reaktion auf die nicht triviale Entwicklung der dynamischen Therapielandschaft durch Änderungen des Studienprotokolls, wurden die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in drei konservativen Sensitivitätsanalysen</p>	<p>Todeszeitpunkt imputiert oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. In dieser Analyse wurde vereinfacht unterstellt, die Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in einem Ausmaß profitiert, das sich nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers aus der Studie JAVELIN Bladder 100 ergibt.</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse 2 stellt eine Maximalannahme dar, da sie davon ausgeht, dass alle Patientinnen und Patienten, für die gemäß des pharmazeutischen Unternehmers eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, stattdessen bis zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts überlebt hätten. Sie stellt somit für diese Patientinnen und Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben das bestmögliche Ergebnis zum vorliegenden Datenschnitt dar. Es wird davon ausgegangen, dass das tatsächliche Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben bei vollständiger Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab zwischen dem Ergebnis der Hauptanalyse (alle verstorben) und der Sensitivitätsanalyse 2 (alle am Leben) gelegen hätte. Die Sensitivitätsanalyse 1 und 3 liefern hierzu ergänzende Informationen mit weniger extremen Annahmen für die Ersetzung bzw. Berücksichtigung der Todesfälle in dieser Gruppe.</p> <p>Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 bis 3 sind geeignet, um die Unsicherheit aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in Bezug auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung nicht erhalten haben und verstorben sind, hinreichend zu adressieren.</p> <p>Es liegen weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab vor. Dazu zählen beispielsweise die fehlenden konkreten Angaben zum Einsatz von Avelumab sowie die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>näher untersucht und im Nutzenbewertungsdossier beschrieben [7]. Dies wird seitens des IQWiG folgendermaßen kommentiert:</p> <p><i>„Die Argumentation des pU sowie sein Vorgehen, Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten vorzulegen, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach seiner Einschätzung infrage kam und bei denen sie entweder umgesetzt oder nicht umgesetzt wurde, ist grundsätzlich geeignet, um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Studie EV-302 / KN-A39 für die Nutzenbewertung zu beurteilen.“</i> [1].</p> <p>Dabei ist zu betonen, dass diese Beurteilungen sämtlich auf dem primären Datenschnitt beruhen, welcher dem eingereichten Nutzenbewertungsdossier [7] zugrunde liegt. Zum zweiten Datenschnitts bleibt die Umsetzung der Avelumab-Erhaltungstherapie unverändert, somit ist die Studie EV-302 weiterhin zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p>Das IQWiG erkennt den erheblichen Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab gegenüber der zVT basierend auf den Analysen des primären Datenschnitts an. So heißt es in der entsprechenden Pressemitteilung des IQWiG vom 02.01.2025:</p> <p><i>„Erstmals attestieren wir in diesem Therapiegebiet einer Wirkstoffkombination einen erheblichen Zusatznutzen. Ausschlaggebend ist der Überlebensvorteil bei Blasenkrebs-Betroffenen, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht infrage kommt.“</i> [15].</p>	<p>fehlenden Informationen, zu welchem Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie die Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen wurde. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie liegen keine Angaben dazu vor, zu welchem Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters die jeweiligen Ereignisse eingetreten sind. Daher bleibt unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach letzter Dosis der Chemotherapie ein früherer Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre, von dem sie potenziell profitiert hätten.</p> <p>Insgesamt können die Ergebnisse der Studie EV-302 / KN-A39 auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben trotz der beschriebenen Unsicherheiten interpretiert und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p><b><u>Zu Patientengruppe a)</u></b></p> <p><b><u>Gesamtbewertung</u></b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie liegen die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Studie EV-302 / KN-A39 vor. Die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Astellas begrüßt die Bestätigung des erheblichen Zusatznutzens für die Teilpopulation b), ist jedoch der Auffassung, dass ein erheblicher Zusatznutzen auch für die Teilpopulation a) vorliegt.</p> <p><b>Konsistenter erheblicher Zusatznutzen für beide Teilpopulationen auch im zweiten Datenschnitt mit höherer Datenreife und längerer Beobachtungsdauer</b></p> <p>Im Folgenden werden die Resultate des zwischenzeitlich verfügbar gewordenen zweiten Datenschnitts zusammenfassend beschrieben, die, u. a. durch einen weiteren Zugewinn an medianem Überlebensvorteil, die Robustheit des erheblichen Zusatznutzens in beiden Teilpopulationen bekräftigen. Diese Ergebnisse können im Detail dem Anhang „Darstellung des zweiten Datenschnitts“ zur Stellungnahme entnommen werden [5].</p> <p>Für die Teilpopulation a) ergeben sich folgende Resultate:</p> <p><u>Mortalität:</u> Die mediane Überlebenszeit verdoppelt sich um 18,3 Monate auf 36,7 Monate; das Sterberisiko wird um 45,9 % reduziert (HR: 0,541; 95 %-KI [0,419; 0,697]; <math>p &lt; 0,0001</math>); entsprechend einem erheblichen Zusatznutzen.</p> <p><u>Morbidität:</u> Das PFS, die verschiedenen Dimensionen des Ansprechens auf die Therapie (Gesamtansprechen, komplette Remission, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrolle) sowie die Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 zeigen jeweils deutliche und konsistente Effekte zugunsten von Enfortumab Vedotin in Kombination</p>	<p>Bewertung basiert auf der relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind.</p> <p>In der Studie EV-302/KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen. Es liegen Sensitivitätsanalysen vor, in denen Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung gemäß Kriterien des pharmazeutischen Unternehmers nicht erhalten haben und verstorben sind, in unterschiedlicher Weise berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Studie können auf Grundlage der vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben trotz der beschriebenen Unsicherheiten interpretiert und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Hauptanalyse und in den vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 und 3 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.</p> <p>Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine relevante Verbesserung gewertet. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der 3 vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes. Daher ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben festzustellen, dessen Ausmaß sich insgesamt nicht sicher quantifizierbar lässt.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Pembrolizumab im Vergleich zur zVT. Das Ausmaß ist weiterhin teils als erheblich und teils als beträchtlich einzustufen.</p> <p><u>Lebensqualität:</u> Die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ bleibt über den Studienverlauf erhalten. Die Erfassung erfolgte mittels des EORTC QLQC30.</p> <p><u>Sicherheit:</u> Für die UE nach SOC und PT liegen sowohl Vor- als auch Nachteile für die Studienmedikation vor. Schwere UE treten im Studienverlauf unter Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin wesentlich früher auf als unter Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab. Insbesondere die Gesamtraten der UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zVT. Darüber hinaus treten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarem Ausmaß nicht schwere sowie schwerwiegende UE auf. Auch liegen keine Unterschiede bei den Gesamtraten der Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Zusammenfassend kann für den Endpunkt Sicherheit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zVT festgestellt werden.</p> <p>Insgesamt bekräftigen die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts die Ergebnisse des bereits im Nutzendossier eingereichten primären Datenschnitts. Entsprechend lässt sich in der Teilpopulation a) weiterhin <b>ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableiten (Tabelle 1).</b></p>	<p>moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Cisplatin + Gemcitabin.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegen positive Effekte auf das Gesamtüberleben, die Morbidität sowie hinsichtlich der Nebenwirkungen vor. Der Vorteil beim Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. Das Ausmaß des Effektes lässt sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird daher für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) festgestellt.</p> <p><b><u>Zu Patientengruppe b)</u></b></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie liegen die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																
<p><b>Tabelle 1 Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse für Teilpopulation a) Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, zweiter Datenschnitt</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="163 563 1088 600">Teilpopulation a)</th> </tr> <tr> <th></th> <th data-bbox="163 600 607 639">Gesamtüberleben</th> <th data-bbox="607 600 1088 639">PFS</th> <th data-bbox="1088 600 2074 639">Schwere UE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 639 607 679"><b>HR</b></td> <td data-bbox="607 639 1088 679">0,541</td> <td data-bbox="1088 639 1570 679">0,514</td> <td data-bbox="1570 639 2074 679">0,520</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 679 607 719"><b>95%-KI</b></td> <td data-bbox="607 679 1088 719">[0,419; 0,697]</td> <td data-bbox="1088 679 1570 719">[0,407; 0,649]</td> <td data-bbox="1570 679 2074 719">[0,413; 0,655]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 719 607 759"><b>p-Wert</b></td> <td data-bbox="607 719 1088 759">p &lt; 0,0001</td> <td data-bbox="1088 719 1570 759">p &lt; 0,0001</td> <td data-bbox="1570 719 2074 759">p &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 759 607 799"><b>AD</b></td> <td data-bbox="607 759 1088 799">+ 18,3 Monate</td> <td data-bbox="1088 759 1570 799">+ 8,5 Monate</td> <td></td> </tr> <tr> <th></th> <th data-bbox="163 799 607 858">Gesamtansprechen</th> <th data-bbox="607 799 1088 858">Komplette Remission</th> <th data-bbox="1088 799 2074 858">Dauer des Ansprechens</th> </tr> <tr> <td data-bbox="163 858 607 898"><b>HR</b></td> <td data-bbox="607 858 1088 898">1,734 <sup>a</sup></td> <td data-bbox="1088 858 1570 898">1,959 <sup>a</sup></td> <td data-bbox="1570 858 2074 898">0,447</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 898 607 938"><b>95%-KI</b></td> <td data-bbox="607 898 1088 938">[1,373; 2,191]</td> <td data-bbox="1088 898 1570 938">[1,341; 2,862]</td> <td data-bbox="1570 898 2074 938">[0,323; 0,619]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 938 607 978"><b>p-Wert</b></td> <td data-bbox="607 938 1088 978">p &lt; 0,0001</td> <td data-bbox="1088 938 1570 978">p = 0,0004</td> <td data-bbox="1570 938 2074 978">p &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 978 607 1018"><b>AD</b></td> <td data-bbox="607 978 1088 1018">70,4 % vs. 51,2 %</td> <td data-bbox="1088 978 1570 1018">32,5 % vs. 16,9 %</td> <td data-bbox="1570 978 2074 1018">+ 17,3 Monate</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="163 1018 1088 1058">Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</th> </tr> <tr> <th></th> <th data-bbox="163 1058 607 1098">Übelkeit und Erbrechen</th> <th data-bbox="607 1058 1088 1098">Appetitverlust</th> <th data-bbox="1088 1058 2074 1098">Obstipation</th> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1098 607 1137"><b>HR</b></td> <td data-bbox="607 1098 1088 1137">0,561</td> <td data-bbox="1088 1098 1570 1137">0,746</td> <td data-bbox="1570 1098 2074 1137">0,594</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1137 607 1177"><b>95%-KI</b></td> <td data-bbox="607 1137 1088 1177">[0,432; 0,730]</td> <td data-bbox="1088 1137 1570 1177">[0,577; 0,965]</td> <td data-bbox="1570 1137 2074 1177">[0,456; 0,775]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1177 607 1217"><b>p-Wert</b></td> <td data-bbox="607 1177 1088 1217">p &lt; 0,0001</td> <td data-bbox="1088 1177 1570 1217">p = 0,0243</td> <td data-bbox="1570 1177 2074 1217">p = 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="163 1217 1088 1305"> <sup>a</sup> HR &gt; 1 weist auf einen Vorteil der Intervention hin  AD: Absolute Differenz;  EORTC QLQ-C30: European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschte Ereignisse </p>	Teilpopulation a)					Gesamtüberleben	PFS	Schwere UE	<b>HR</b>	0,541	0,514	0,520	<b>95%-KI</b>	[0,419; 0,697]	[0,407; 0,649]	[0,413; 0,655]	<b>p-Wert</b>	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	<b>AD</b>	+ 18,3 Monate	+ 8,5 Monate			Gesamtansprechen	Komplette Remission	Dauer des Ansprechens	<b>HR</b>	1,734 <sup>a</sup>	1,959 <sup>a</sup>	0,447	<b>95%-KI</b>	[1,373; 2,191]	[1,341; 2,862]	[0,323; 0,619]	<b>p-Wert</b>	p < 0,0001	p = 0,0004	p < 0,0001	<b>AD</b>	70,4 % vs. 51,2 %	32,5 % vs. 16,9 %	+ 17,3 Monate	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					Übelkeit und Erbrechen	Appetitverlust	Obstipation	<b>HR</b>	0,561	0,746	0,594	<b>95%-KI</b>	[0,432; 0,730]	[0,577; 0,965]	[0,456; 0,775]	<b>p-Wert</b>	p < 0,0001	p = 0,0243	p = 0,0001	<p>Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Studie EV-302 / KN-A39 vor.</p> <p>In der Studie EV-302/KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen. Es liegen Sensitivitätsanalysen vor, in denen Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung gemäß Kriterien des pharmazeutischen Unternehmers nicht erhalten haben und verstorben sind, in unterschiedlicher Weise berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Studie können auf Grundlage der vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben trotz der beschriebenen Unsicherheiten interpretiert und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Hauptanalyse und in den drei vorgelegten Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.</p> <p>Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine deutliche Verbesserung gewertet.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin.</p>
Teilpopulation a)																																																																	
	Gesamtüberleben	PFS	Schwere UE																																																														
<b>HR</b>	0,541	0,514	0,520																																																														
<b>95%-KI</b>	[0,419; 0,697]	[0,407; 0,649]	[0,413; 0,655]																																																														
<b>p-Wert</b>	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001																																																														
<b>AD</b>	+ 18,3 Monate	+ 8,5 Monate																																																															
	Gesamtansprechen	Komplette Remission	Dauer des Ansprechens																																																														
<b>HR</b>	1,734 <sup>a</sup>	1,959 <sup>a</sup>	0,447																																																														
<b>95%-KI</b>	[1,373; 2,191]	[1,341; 2,862]	[0,323; 0,619]																																																														
<b>p-Wert</b>	p < 0,0001	p = 0,0004	p < 0,0001																																																														
<b>AD</b>	70,4 % vs. 51,2 %	32,5 % vs. 16,9 %	+ 17,3 Monate																																																														
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)																																																																	
	Übelkeit und Erbrechen	Appetitverlust	Obstipation																																																														
<b>HR</b>	0,561	0,746	0,594																																																														
<b>95%-KI</b>	[0,432; 0,730]	[0,577; 0,965]	[0,456; 0,775]																																																														
<b>p-Wert</b>	p < 0,0001	p = 0,0243	p = 0,0001																																																														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Für die Teilpopulation b) ergeben sich folgende Resultate:</u></p> <p><b>Mortalität:</b> Mit einer Verlängerung um 12,7 Monate auf 25,9 Monate verdoppelt sich die mediane Überlebenszeit; das Sterberisiko wird um 51,4 % reduziert (HR: 0,486; 95 %-KI [0,376; 0,628]; <math>p &lt; 0,0001</math>); entsprechend einem erheblichen Zusatznutzen.</p> <p><b>Morbidität:</b> Das PFS, die verschiedenen Dimensionen des Ansprechens auf die Therapie (Gesamtansprechen, komplette Remission, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrolle) sowie die Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und Schmerzen mit dem BPI-SF erfasst, zeigen jeweils deutliche und konsistenten Effekte zugunsten von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur zVT. Das Ausmaß ist weiterhin teils als erheblich und teils als beträchtlich einzustufen.</p> <p><b>Lebensqualität:</b> Die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ bleibt über den Studienverlauf erhalten. Die Erfassung erfolgte mittels des EORTC QLQ-C30.</p> <p><b>Sicherheit:</b> Bei den Gesamtraten der UE zeigen sich Vorteile von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin. Für die Gesamtraten der Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine Unterschiede vor. Für die UE nach SOC und PT lagen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, wobei sich die Effekte insgesamt betrachtet gegenseitig aufheben. Auch in der Teilpopulation b) war das im Studienverlauf unter der zVT wesentlich frühere Auftreten schwerer UE im Vergleich zu Enfortumab Vedotin in</p>	<p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.</p> <p>Insgesamt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) vorliegt.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p>Kombination mit Pembrolizumab auffällig. Somit ergibt sich in der Teilpopulation b) insbesondere für die schweren UE ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zVT. Zusammenfassend kann für den Endpunkt Sicherheit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zVT festgestellt werden.</p>																							
<p><b>Tabelle 2 Zusammenfassung der Relevanten Ergebnisse für die Teilpopulation b) Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, zweiter Datenschnitt</b></p>																							
<p><b>Teilpopulation b)</b></p>																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gesamtüberleben</th> <th>PFS</th> <th>Schwere UE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HR</td> <td>0,486</td> <td>0,448</td> <td>0,459</td> </tr> <tr> <td>95% KI</td> <td>[0,376; 0,628]</td> <td>[0,351; 0,572]</td> <td>[0,362; 0,582]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td>p &lt; 0,0001</td> <td>p &lt; 0,0001</td> <td>p &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>AD</td> <td>+ 12,7 Monate</td> <td>+ 4,5 Monate</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Gesamtüberleben	PFS	Schwere UE	HR	0,486	0,448	0,459	95% KI	[0,376; 0,628]	[0,351; 0,572]	[0,362; 0,582]	p-Wert	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	AD	+ 12,7 Monate	+ 4,5 Monate				
	Gesamtüberleben	PFS	Schwere UE																				
HR	0,486	0,448	0,459																				
95% KI	[0,376; 0,628]	[0,351; 0,572]	[0,362; 0,582]																				
p-Wert	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001																				
AD	+ 12,7 Monate	+ 4,5 Monate																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gesamtansprechen</th> <th>Komplette Remission</th> <th>Dauer des Ansprechens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HR</td> <td>2,347<sup>a</sup></td> <td>2,270<sup>a</sup></td> <td>0,381</td> </tr> <tr> <td>95% KI</td> <td>[1,752; 3,144]</td> <td>[1,392; 3,703]</td> <td>[0,260; 0,558]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td>p &lt; 0,0001</td> <td>p = 0,0007</td> <td>p &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>AD</td> <td>62,4 % vs. 35,1 %</td> <td>27,2 % vs. 11,4 %</td> <td>+ 15,5 Monate</td> </tr> </tbody> </table>		Gesamtansprechen	Komplette Remission	Dauer des Ansprechens	HR	2,347 <sup>a</sup>	2,270 <sup>a</sup>	0,381	95% KI	[1,752; 3,144]	[1,392; 3,703]	[0,260; 0,558]	p-Wert	p < 0,0001	p = 0,0007	p < 0,0001	AD	62,4 % vs. 35,1 %	27,2 % vs. 11,4 %	+ 15,5 Monate			
	Gesamtansprechen	Komplette Remission	Dauer des Ansprechens																				
HR	2,347 <sup>a</sup>	2,270 <sup>a</sup>	0,381																				
95% KI	[1,752; 3,144]	[1,392; 3,703]	[0,260; 0,558]																				
p-Wert	p < 0,0001	p = 0,0007	p < 0,0001																				
AD	62,4 % vs. 35,1 %	27,2 % vs. 11,4 %	+ 15,5 Monate																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Schmerzen (BPI-SF)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Schlimmste Schmerzen<sup>b</sup></th> <th>Schmerzintensität</th> <th>Schmerzprogression</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HR</td> <td>0,673</td> <td>0,606</td> <td>0,654</td> </tr> </tbody> </table>	Schmerzen (BPI-SF)				Schlimmste Schmerzen <sup>b</sup>	Schmerzintensität	Schmerzprogression	HR	0,673	0,606	0,654												
Schmerzen (BPI-SF)																							
	Schlimmste Schmerzen <sup>b</sup>	Schmerzintensität	Schmerzprogression																				
HR	0,673	0,606	0,654																				

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>95% KI</b>	[0,491; 0,923]	[0,419; 0,877]	[0,476; 0,898]
<b>p-Wert</b>	p = 0,0126	p = 0,0075	p = 0,0079
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</b>			
	<b>Obstipation</b>	<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	
<b>HR</b>	0,494	0,722	
<b>95% KI</b>	[0,360; 0,677]	[0,536; 0,972]	
<b>p-Wert</b>	p < 0,0001	p = 0,0367	
<small><sup>a</sup> HR &gt; 1 weist auf einen Vorteil der Intervention hin  <sup>b</sup> Schlimmste Schmerzen innerhalb von 24 Stunden            AD: Absolute Differenz; BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory - Short Form</i>            EORTC QLQ-C30: European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschte Ereignisse</small>			
<p>Insgesamt bekräftigen die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts die Ergebnisse des bereits im Nutzendossier eingereichten primären Datenschnitts. Entsprechend lässt sich in der Teilpopulation b) weiterhin ein <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableiten (Tabelle 2)</b>.</p> <p>Im direkten Vergleich mit dem primären Datenschnitt hat sich der Zugewinn an medianem Gesamtüberleben in der gesamten Studienpopulation sowie in beiden für diese Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen weiter gesteigert. Zum zweiten Datenschnitt liegt konsistent eine Verdoppelung der medianen Überlebenszeit zugunsten von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab sowohl in den beiden Teilpopulationen als auch in der gesamten Studienpopulation vor. Für weitere Angaben zur Auswertung der Gesamtpopulation wird auf den spezifischen Teil dieser Stellungnahme verwiesen.</p>			

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Studienpopulation</i> <span style="float: right;"><i>gesamt:</i></span> 33,8 Monate vs. 15,9 Monate (+ 17,9 Monate) (HR: 0,513; 95 %-KI [0,428; 0,614]; p &lt; 0,0001)</li> <li>• <i>Teilpopulation a):</i> 36,7 Monate vs. 18,4 Monate (+ 18,3 Monate) (HR: 0,541; 95 %-KI [0,419; 0,697]; p &lt; 0,0001)</li> <li>• <i>Teilpopulation b):</i> 25,6 Monate vs. 12,9 Monate (+ 12,7 Monate) (HR: 0,486; 95 %-KI [0,376; 0,628]; p &lt; 0,0001)</li> </ul> <p>Die detaillierten Ergebnisse des zweiten Datenschnitts für beide Teilpopulationen auf Endpunktebene sind in Kapitel 4.3.1. des Anhangs „Darstellung des zweiten Datenschnitts“ dargestellt [5].</p> <p><b>Bestätigung der Robustheit des erheblichen Überlebensvorteils in beiden Teilpopulationen durch Sensitivitäts- und Kippunktanalysen</b></p> <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <p>Die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich des möglichen Effekts einer Erhaltungstherapie mit Avelumab im Kontrollarm wurde durch drei Sensitivitätsanalysen zu beiden Datenschnitten bestätigt. Im primären Datenschnitt vom 08.08.2023, der im Modul 4A des Nutzenbewertungsdossiers dargestellt wurde, zeigten jeweils alle drei Sensitivitätsanalysen in beiden Teilpopulationen durchweg statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile im Gesamtüberleben für</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p>Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zVT [7].</p> <p>Zum zweiten Datenschnitt werden die klinisch relevanten Vorteile im Gesamtüberleben bestätigt (<b>Tabelle 3</b>). Alle Punktschätzer der drei Sensitivitätsanalysen sowie die korrespondierenden absoluten Vorteile im medianen Gesamtüberleben bestätigen das erhebliche Ausmaß des Zusatznutzens, trotz teils extremer Annahmen.</p> <p><b>Tabelle 3 Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zweiter Datenschnitt</b></p> <table border="1" data-bbox="163 981 1099 1348"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hazard Ratio [95 %-KI]</th> <th>Risikoredukti on</th> <th>Medianer Vorteil (absolute Differenz)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Teilpopulation a) Cisplatin + Gemcitabin</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Hauptanalyse</b></td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>0,541 [0,419; 0,697]</td> <td>45,9 %</td> <td>+ 18,3 Monate</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Sensitivitätsanalysen</b></td> </tr> <tr> <td>OS SE1</td> <td>0,710 [0,542; 0,930]</td> <td>29,0 %</td> <td>+ 10,2 Monate</td> </tr> <tr> <td>OS SE2</td> <td>0,785 [0,600; 1,028]</td> <td>21,5 %</td> <td>+ 8,1 Monate</td> </tr> <tr> <td>OS SE3</td> <td>0,612 [0,473; 0,792]</td> <td>38,8 %</td> <td>+14,8 Monate</td> </tr> </tbody> </table>		Hazard Ratio [95 %-KI]	Risikoredukti on	Medianer Vorteil (absolute Differenz)	<b>Teilpopulation a) Cisplatin + Gemcitabin</b>				<b>Hauptanalyse</b>				OS	0,541 [0,419; 0,697]	45,9 %	+ 18,3 Monate	<b>Sensitivitätsanalysen</b>				OS SE1	0,710 [0,542; 0,930]	29,0 %	+ 10,2 Monate	OS SE2	0,785 [0,600; 1,028]	21,5 %	+ 8,1 Monate	OS SE3	0,612 [0,473; 0,792]	38,8 %	+14,8 Monate	
	Hazard Ratio [95 %-KI]	Risikoredukti on	Medianer Vorteil (absolute Differenz)																														
<b>Teilpopulation a) Cisplatin + Gemcitabin</b>																																	
<b>Hauptanalyse</b>																																	
OS	0,541 [0,419; 0,697]	45,9 %	+ 18,3 Monate																														
<b>Sensitivitätsanalysen</b>																																	
OS SE1	0,710 [0,542; 0,930]	29,0 %	+ 10,2 Monate																														
OS SE2	0,785 [0,600; 1,028]	21,5 %	+ 8,1 Monate																														
OS SE3	0,612 [0,473; 0,792]	38,8 %	+14,8 Monate																														

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p><b>Teilpopulation b) Carboplatin + Gemcitabin</b></p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <table border="1"> <tr> <td>OS</td> <td>0,486 [0,376; 0,628]</td> <td>51,4 %</td> <td>+12,7 Monate</td> </tr> </table> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <table border="1"> <tr> <td>OS SE1</td> <td>0,608 [0,465; 0,795]</td> <td>39,2 %</td> <td>+10,6 Monate</td> </tr> <tr> <td>OS SE2</td> <td>0,710 [0,545; 0,926]</td> <td>29,0 %</td> <td>+ 9,7 Monate</td> </tr> <tr> <td>OS SE3</td> <td>0,539 [0,417; 0,696]</td> <td>46,1 %</td> <td>+10,9 Monate</td> </tr> </table> <p>OS SE1 (Zensierung zum Todeszeitpunkt): In Sensitivitätsanalyse 1 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, zum Todeszeitpunkt zensiert (d. h. Todesfälle im Vergleichsarm werden nicht als Ereignis gewertet). Einerseits wird die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Vergleichsarm dadurch systematisch unterschätzt. Andererseits bekommen Ereignisse, die unter den unter Risiko verbleibenden Patienten auftreten (d. h. insbesondere Patienten, die mit Avelumab behandelt wurden), ein höheres Gewicht.</p> <p>OS SE2 (Zensierung zum Datenschnitt): In Sensitivitätsanalyse 2 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Dies entspricht der konservativsten Annahme, die für dieses Kollektiv getroffen werden kann, da das Vorgehen gleichbedeutend einer Imputation als ‚überlebt‘ ist, unabhängig vom tatsächlichen oder hypothetisch erwartbaren Todeszeitpunkt.</p> <p>OS SE3 (Modifiziertes Todesdatum): In Sensitivitätsanalyse 3 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. In dieser Analyse wurde vereinfacht unterstellt, die Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es unter der pivotalen Avelumab-Studie JAVELIN Bladder 100 gezeigt wurde. Für das Kollektiv der Cisplatin-geeigneten Patienten ergab sich in JAVELIN Bladder 100 ein medianer Überlebensvorteil von 8,8 Monaten. Für das Kollektiv der Cisplatin-ungeeigneten Patienten ergab sich ein medianer Überlebensvorteil von 7,0 Monaten [16]. Dieser mediane Vorteil wurde jeweils auf den tatsächlich beobachteten Todeszeitpunkt hinzugerechnet und ein hypothetisches modifiziertes Todesdatum ermittelt, das in die Analyse einging.</p> <p>Für weitere Details zur Methodik der Sensitivitätsanalysen wird auf das Dossier zur frühen Nutzenbewertung verwiesen [7].</p> <p>Hazard Ratios sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression.</p>	OS	0,486 [0,376; 0,628]	51,4 %	+12,7 Monate	OS SE1	0,608 [0,465; 0,795]	39,2 %	+10,6 Monate	OS SE2	0,710 [0,545; 0,926]	29,0 %	+ 9,7 Monate	OS SE3	0,539 [0,417; 0,696]	46,1 %	+10,9 Monate	
OS	0,486 [0,376; 0,628]	51,4 %	+12,7 Monate														
OS SE1	0,608 [0,465; 0,795]	39,2 %	+10,6 Monate														
OS SE2	0,710 [0,545; 0,926]	29,0 %	+ 9,7 Monate														
OS SE3	0,539 [0,417; 0,696]	46,1 %	+10,9 Monate														
<p>Selbst in Sensitivitätsanalyse 2 (Zensierung zum Datenschnitt) reduzierte sich das Sterberisiko weiterhin um 21,5 % bzw. um 29,0 % (Teilpopulation a) bzw. b)). Dabei bleibt der mediane Vorteil im Gesamtüberleben robust und beträgt 8,1 Monate bzw. 9,7 Monate</p>																	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Teilpopulation a) bzw. b)). In dieser Sensitivitätsanalyse wurden Patienten, die für eine Avelumab-Erhaltungstherapie in Frage gekommen wären, diese allerdings nicht erhalten haben und verstorben sind, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, was einer Imputation als „überlebt“ entspricht. Dies stellt im vorliegenden Fall die Maximalannahme dar.</p> <p>Der Einschätzung des IQWiG als „<i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i>“ für Teilpopulation a) liegen die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der oberen Konfidenzintervallgrenzen der Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben auf Basis des primären Datenschnitts zugrunde. Dabei kommentiert das IQWiG:</p> <p><i>„Es wird davon ausgegangen, dass das tatsächliche Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben bei vollständiger Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab zwischen dem Ergebnis der Hauptanalyse (alle verstorben) und der Sensitivitätsanalyse 2 (alle am Leben) gelegen hätte.“ [1].</i></p> <p>Aus Sicht der Astellas Pharma GmbH wird jedoch vernachlässigt, dass die Gesamtheit der Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Hauptanalyse auch im Ausmaß stützen und analog auf einen erheblichen Zusatznutzen hinweisen.</p> <p><i>Kippunktanalyse zu Sensitivitätsanalyse 2</i></p> <p>Dieser vom IQWiG beschriebene Bereich zwischen Hauptanalyse und der Maximalannahme der Sensitivitätsanalyse 2 wird im Folgenden genauer untersucht. Zur besseren Nachvollziehbarkeit und Einordnung des</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

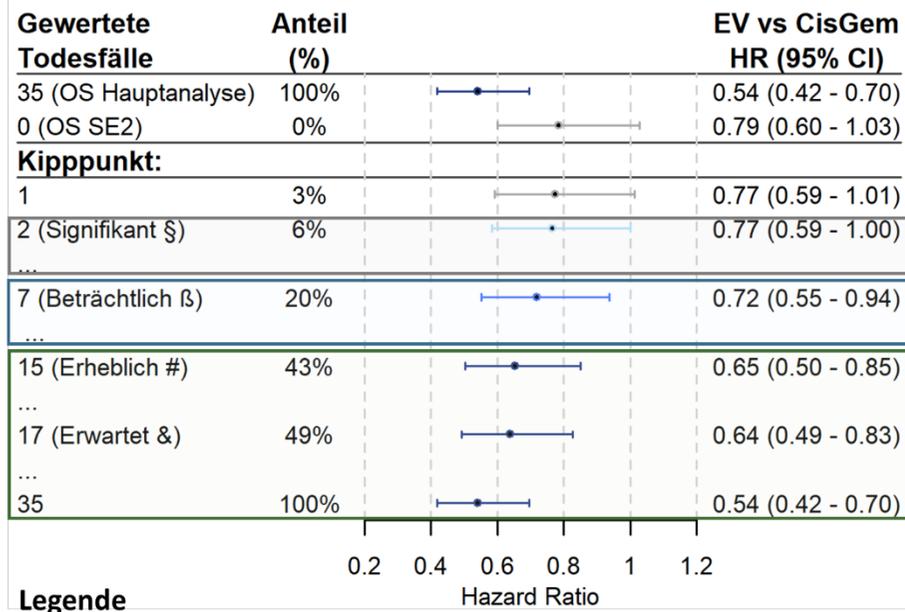
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweiten Datenschnitts wird nachfolgend auf beide Teilpopulationen eingegangen. Folgende Punkte sind zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 2 werden für Teilpopulation a) 23,4 % aller aufgetretenen Todesfälle im Vergleichsarm, die gemäß Hauptanalyse verstorben sind, als überlebend gewertet (35 / 149), in Teilpopulation b) 18,9 % (28 / 148).</li><li>• Es wäre extrem anzunehmen, dass diese Patienten (durch die Gabe von Avelumab) allesamt überlebt hätten. Basierend auf dem Patientenkollektiv, die Avelumab in EV-302 tatsächlich erhalten haben, liegt der erwartete Anteil an Todesfällen in Teilpopulation a) bei 49 % (41 / 84), in Teilpopulation b) bei 57 % (28 / 49).</li><li>• Im Vergleich zum primären Datenschnitt wird diese Maximalannahme aufgrund einer noch längeren Beobachtungsdauer zum zweiten Datenschnitt übertroffen.</li></ul> <p>Um eine genauere Quantifizierung und Einordnung des erheblichen Ausmaßes zu ermöglichen, wurde eine sogenannte "Kippunktanalyse ('Tipping Point Analysis')" zu Sensitivitätsanalyse 2 durchgeführt. Bei der Kippunktanalyse werden sukzessive Patienten, die als „überlebt“ imputiert worden sind, zu ihrem ursprünglichen Todeszeitpunkt als „verstorben“ gewertet, während die verbliebenen Patienten weiterhin als „überlebt“ in die Analyse eingehen. Wertet man lediglich 43 % (15 / 35) der tatsächlich verstorbenen Patienten in</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Teilpopulation a) bzw. 25 % (7 / 28) in Teilpopulation b) auch als solche, ergibt sich eine Quantifizierung eines erheblichen Überlebensvorteils („Kippunkt“) <b>(Tabelle 4, Abbildung 1, Abbildung 2)</b>.</p> <p>-</p> <p><b>Tabelle 4 Zusammenfassung der Kippunktanalysen zur Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Gesamtüberleben, zweiter Datenschnitt</b></p> <table border="1" data-bbox="163 1061 1104 1324"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gewertete Todesfälle<sup>1</sup></th> <th>Hazard Ratio [95 %-KI]</th> <th>Risiko-reduktion</th> <th>Medianer Vorteil (absolute Differenz)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Teilpopulation a) Cisplatin + Gemcitabin</b></td> </tr> <tr> <td>Hauptanalyse</td> <td>100 %</td> <td>0,541 [0,419; 0,697]</td> <td>45,9 %</td> <td>+ 18,3 Monate</td> </tr> </tbody> </table>		Gewertete Todesfälle <sup>1</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI]	Risiko-reduktion	Medianer Vorteil (absolute Differenz)	<b>Teilpopulation a) Cisplatin + Gemcitabin</b>					Hauptanalyse	100 %	0,541 [0,419; 0,697]	45,9 %	+ 18,3 Monate	
	Gewertete Todesfälle <sup>1</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI]	Risiko-reduktion	Medianer Vorteil (absolute Differenz)												
<b>Teilpopulation a) Cisplatin + Gemcitabin</b>																
Hauptanalyse	100 %	0,541 [0,419; 0,697]	45,9 %	+ 18,3 Monate												

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sensitivitätsanalyse 2	0 %	0,785 [0,600; 1,028]	21,5 %	+ 8,1 Monate	
<b>Kippunktanalysen zur Sensitivitätsanalyse 2</b>					
Kippunkt - erheblich <sup>2</sup>	43 %	0,654 [ 0,504, 0,850] <sup>4</sup>	34,6 %	+ 15,6 Monate	
Kippunkt - erwartet <sup>3</sup>	49 %	0,638 [ 0,492, 0,828]	36,2 %	+ 16,1 Monate	
<b>Teilpopulation b) Carboplatin + Gemcitabin</b>					
Hauptanalyse	100 %	0,486 [0,376; 0,628]	51,4 %	+12,7 Monate	
Sensitivitätsanalyse 2	0 %	0,710 [0,545; 0,926]	29,0 %	+ 9,7 Monate	
<b>Kippunktanalysen zur Sensitivitätsanalyse 2</b>					
Kippunkt - erheblich <sup>2</sup>	25 %	0,638 [ 0,491, 0,830]	36,2 %	+ 11,3 Monate	
Kippunkt - erwartet <sup>3</sup>	57 %	0,570 [ 0,440, 0,738]	43,0 %	+ 12,7 Monate	
<sup>1</sup> Gewertete Todesfälle in im Studienverlauf verstorbenen Patienten, die für Avelumab infrage kamen. <sup>2</sup> Die obere Konfidenzintervallgrenze für einen erheblichen Zusatznutzen gemäß IQWiG Methodenpapier liegt bei 0,85. <sup>3</sup> Im Kollektiv der Patienten, die in der Studie EV-302 Avelumab als Erhaltungstherapie tatsächlich erhalten haben, sind im Beobachtungszeitraum 49 % (Teilpopulation a) bzw. 57 % (Teilpopulation b) verstorben. <sup>4</sup> Obere Grenze des 95%-KI von 0,85 unterschritten: Wert auf 4 Nachkommastellen bei 0,8498					
-					

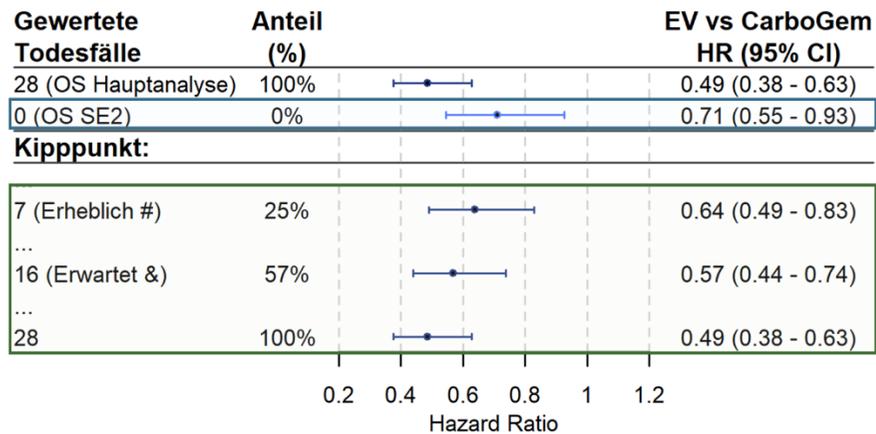


**Legende**

- Signifikant
- Betrachtlich
- Erheblich

**Abbildung 1 Kippunktanalyse zu Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Gesamtüberleben, Teilpopulation a), zweiter Datenschnitt (abgekürzte Darstellung)**

Für methodische Erläuterungen wird auf den spezifischen Abschnitt dieser Stellungnahme verwiesen. Siehe Abbildung 4 für eine vollständige Darstellung. §: Kippunkt für statistische Signifikanz (obere Grenze des 95 %-KI von 1,00 unterschritten: Wert auf 4 Nachkommastellen bei 0,9998, p = 0,0493); ß: Kippunkt für beträchtlichen Zusatznutzen; #: Kippunkt für erheblichen Zusatznutzen (obere Grenze des 95 %-KI von 0,85 unterschritten: Wert auf 4 Nachkommastellen bei 0,8498); &: Erwarteter Ereignisanteil.



**Legende**

Beträchtlich

Erheblich

**Abbildung 2 Kippunktanalyse zu Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Gesamtüberleben, Teilpopulation b), Zweiter Datenschnitt (abgekürzte Darstellung)**

Für methodische Erläuterungen wird auf den spezifischen Abschnitt dieser Stellungnahme verwiesen. Siehe **Abbildung 6** für eine vollständige Darstellung. #: Kippunkt für erheblichen Zusatznutzen; &: Erwarteter Ereignisanteil.

Die höchstmögliche Ausmaßskategorie hinsichtlich des Zusatznutzens ist somit bereits erreicht, wenn weiterhin die Mehrheit (57 % in Teilpopulation a) bzw. 75 % in Teilpopulation b)) der tatsächlich verstorbenen Patienten als „überlebt“ in die Analyse eingehen, was weiterhin eine Extremannahme in beiden Teilpopulationen darstellt. Gleichzeitig liegt der Kippunkt für einen erheblichen Zusatznutzen unter dem erwartbaren Anteil an Todesfällen (49 % bzw. 57 %). Für eine ausführliche Betrachtung wird auf Abschnitt 1 im spezifischen Teil sowie Abbildungen 3-6 und den Anhang „Darstellung des zweiten Datenschnitts“ [5] verwiesen.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine vergleichbare Analyse für den primären Datenschnitt bestätigt die Robustheit der Ergebnisse (<b>Abbildung 3, Abbildung 5</b>). Werden bereits &lt; 40 % der imputierten Patienten in Teilpopulation a) als Todesfälle gewertet, ergibt sich ein im Ausmaß erheblicher Zusatznutzen mit zur Hauptanalyse konsistenten Effektschätzern. Für Teilpopulation b) ist der Effektschätzer für den primären Datenschnitt bereits unter der ursprünglichen maximalen Annahme im Bereich des erheblichen Zusatznutzens (d.h. bei 0 % als solche gewerteten Todesfälle).</p> <p>Insgesamt untermauert die Kippunktanalyse die Robustheit des erheblichen Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der Hauptanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben selbst unter teils extremen Annahmen für beide Teilpopulationen.</p> <p><b>Die Aussagesicherheit ist als „Hinweis“ einzustufen</b></p> <p>Weiterhin ist aus Sicht der Astellas Pharma GmbH die Einstufung der Aussagesicherheit als „Hinweis“ für beide Teilpopulationen gerechtfertigt. Das IQWiG beschreibt sowohl das endpunktübergreifende Verzerrungspotential der Studie (Tabelle 13 der IQWiG Nutzenbewertung) als auch das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben (Tabelle 15 der IQWiG Nutzenbewertung) als niedrig [1]. Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zeigt bisher unerreichte Effektstärken im vorliegenden Anwendungsgebiet. Insbesondere für das Gesamtüberleben liegt eine Verdopplung der medianen Überlebenszeit vor. Die Konsistenz der Studienresultate über alle Sensitivitätsanalysen hinweg wurde</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wiederholt bestätigt und der vorliegende Effekt bleibt selbst im Falle der Extremfallbetrachtung der Sensitivitätsanalyse 2 robust und deutlich. In der Gesamtschau ergibt sich demnach eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Auch das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu der Schlussfolgerung, dass die Sensitivitätsanalysen keine weitere Unsicherheit mit sich bringen („Diese Analysen werden insgesamt als sachgerecht betrachtet, um diesen Punkt zu adressieren, sodass sich daraus keine zusätzliche Unsicherheit ergibt.“) [1]. Insgesamt ist folglich die Einstufung als „Hinweis“ sachgerecht.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Aufgrund des Paradigmenwechsels, zu dem die Ergebnisse der Studie EV-302 geführt haben, und im Einklang mit den einschlägigen Leitlinien ist Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab bereits der neue Therapiestandard in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Konsistent hierzu liegt unabhängig von der Betrachtungsweise der Daten in beiden Teilpopulationen eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und weitere Vorteile im Bereich der Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor, die einer bisher nicht erreichten, großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens entspricht. In der Gesamtschau liegt ein <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b> im Vergleich zur zVT in beiden Teilpopulation vor.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.70 Absatz 6 Zeilen 1-6 ff.	<p><b>1. <u>Kippunktanalysen untermauern den erheblichen Zusatznutzen in beiden Teilpopulationen</u></b></p> <p>Die Astellas Pharma GmbH begrüßt die Würdigung des Überlebensvorteils und des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zVT durch das IQWiG, betrachtet jedoch bei Teilpopulation a) ebenso wie bei Teilpopulation b) den Zusatznutzen als erheblich.</p> <p>Dies begründet sich durch einen konsistenten erheblichen Vorteil in beiden prädefinierten Datenschnitten hinsichtlich der Reduktion des Mortalitätsrisikos. Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab weist außerdem ein bekanntes und handhabbares Sicherheitsprofil auf, aus dem sich in der Gesamtschau ein geringerer Schaden aufgrund von Vorteilen bei schweren unerwünschten Ereignissen ergibt. Zusätzlich liegen weitere deutliche Vorteile in Endpunkten der Morbidität und dem Erhalt der Lebensqualität vor. Für beide Datenschnitte wurden umfassende Sensitivitätsanalysen mit teils extremen Annahmen durchgeführt, die hinsichtlich der Punktschätzer der Hazard Ratios und sich ergebender absoluter Differenzen im medianen Überleben allesamt den erheblichen</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen der Hauptanalyse bestätigen. Um dennoch eine genauere Quantifizierung und Einordnung des erheblichen Ausmaßes zu ermöglichen, werden nachfolgend die Resultate von Kippunktanalysen dargestellt. Zur besseren Lesbarkeit wurden alle Abbildungen an das Ende der Stellungnahme gestellt.</p> <p><b>Primärer Datenschnitt</b></p> <p><u>Teilpopulation a)</u></p> <p>Zum primären Datenschnitt gab es in Teilpopulation a) n = 21 / 242 Patienten im Vergleichsarm, die Avelumab nicht erhalten haben, verstarben und für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre. Unter Zugrundelegung der Hauptanalyse traten insgesamt n = 110 Todesfälle unter N = 242 Patienten in der Vergleichsgruppe auf (45,5 %, d. h. alle 21 oben genannten Patienten sind tatsächlich verstorben). In der Maximalannahme der Sensitivitätsanalyse 2 werden n = 89 Todesfälle unter N = 242 Patienten (36,8 %) gemäß der Sensitivitätsanalyse 2 berücksichtigt (110 – 21 = 89, d. h. alle 21 oben genannten Patienten sind zum Datenschnitt noch am Leben). Das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben für die Hauptanalyse liegt bei 0,535 (95 %-KI: [0,395; 0,725]; Hauptanalyse) bzw. bei 0,701 (95 %-KI: [0,511; 0,961]) für die Maximalannahme.</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Kippunktanalyse wird die Analyse zum Gesamtüberleben wiederholt durchgeführt und der dazwischen liegende Bereich wie folgt spezifiziert: In jeder Iteration geht, ausgehend von Sensitivitätsanalyse 2, jeweils sequenziell ein weiterer, tatsächlich verstorbener Patient wieder als verstorben in die Analyse ein, anstatt als „überlebt“ gewertet zu werden (<b>Abbildung 3</b>).</p> <p>Gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers [17] gilt ein erheblicher Zusatznutzen für das Gesamtüberleben als erreicht, sobald die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls den Schwellenwert von 0,85 unterschritten hat. Die entsprechende Anzahl an gewerteten Todesfällen zur Erreichung dieser Konfidenzintervallgrenze stellt den Kippunkt dar.</p> <p>Der Kippunkt für einen erheblichen Zusatznutzen wird erreicht, sobald 8 von 21 (38 %) der gemäß Hauptanalyse zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts tatsächlich verstorbenen Patienten wieder als verstorben in die Analyse eingingen (d. h. weiterhin 13 von tatsächlich verstorbenen 21 Patienten (62 %) als „überlebt“ gewertet würden) (Kippunkt-HR: 0,632 (95 %-KI: [0,456; 0,849]), medianes Überleben: 31,5 vs. 27,5 Monate, absolute Differenz: 4,0 Monate). Es bestünde folglich bereits dann ein erheblicher Zusatznutzen im Gesamtüberleben, wenn weiterhin mehr als 60 % der tatsächlich</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verstorbenen Patienten als „überlebt“ in die Analysen eingehen, was weiterhin einer sehr konservativen Annahme gleicht.</p> <p><u>Teilpopulation b)</u></p> <p>Für Teilpopulation b) liegt zum primären Datenschnitt bereits in der Sensitivitätsanalyse 2 ein erheblicher Zusatznutzen vor. Entsprechend ergeben sich keine Kippunkte. Da die Analyse dennoch eine bessere Abschätzung des möglichen Vorteils von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab – in allen Fällen mit erheblichem Ausmaß – ermöglicht, wird die iterative Auswertung gemäß der Methodik der Kippunktanalyse ergänzend dargestellt (<b>Abbildung 5</b>).</p> <p><b>Zweiter Datenschnitt</b></p> <p><u>Teilpopulation a)</u></p> <p>Die Methodik erfolgte analog zur Auswertung für den ersten Datenschnitt (s.o.).</p> <p>Im Vergleich zum primären Datenschnitt wird die Maximalannahme der Sensitivitätsanalyse 2 aufgrund einer noch längeren Beobachtungsdauer übertroffen. In Teilpopulation a) sind zwischen</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>primären und zweitem Datenschnitt 14 weitere Patienten verstorben, die Avelumab nicht erhalten haben, für die jedoch eine Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre. Die Gesamtzahl des Kollektivs, das im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 2 als „überlebt“ imputiert wird, beläuft sich somit auf 35 Patienten (21 Todesfälle bis zum primären Datenschnitt, 14 weitere Todesfälle bis zum zweiten Datenschnitt). Es traten hierbei 149 Todesfälle unter 242 Patienten (61,6 %) in der Vergleichsgruppe der Hauptanalyse auf (HR: 0,541 (95 %-KI: [0,419; 0,697])). In Sensitivitätsanalyse 2 wurden 114 Todesfälle unter 242 Patienten (47,1 %) gewertet (149 – 35 = 114) (HR: 0,785 (95 %-KI: [0,600; 1,028])).</p> <p>Der Kipppunkt für einen erheblichen Zusatznutzen wird erreicht, sobald 15 von 35 (43 %) der gemäß Hauptanalyse zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts tatsächlich verstorbenen Patienten als verstorben in die Analyse eingingen (d. h. weiterhin 20 von tatsächlich verstorbenen 35 Patienten (57 %) als „überlebt“ gewertet würden) (Kipppunkt-HR: 0,654 (95 %-KI: [0,504; 0,850]), medianes Überleben: 36,7 vs. 21,1 Monate, absolute Differenz: 15,6 Monate <b>(Abbildung 4)</b>).</p> <p>Als weiterer Referenzwert wurde zudem die erwartete Anzahl an Todesfällen im betrachteten Kollektiv ermittelt und in der Abbildung</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ergänzt (n = 17 / 35; 49 %). Diese entspricht dem Anteil an Patienten, die in der Studie EV-302 Avelumab erhielten und zum Zeitpunkt des Datenschnittes verstorben waren (n = 41 / 84; 49 %). Dieser Anteil an verstorbenen Patienten unter Avelumab-Erhaltungstherapie in der Studie EV-302 war vergleichbar zum Anteil der verstorbenen Patienten im Interventionsarm in JAVELIN Bladder 100, der pivotalen Studie zur Avelumab-Erhaltungstherapie [18–20]. Für weitere Details wird auf die Zusatzanalysen im separaten Anhang „Darstellung des zweiten Datenschnitts“ verwiesen [21].</p> <p>Analog zur Kippunktanalyse im primären Datenschnitt bestünde folglich bereits dann ein erheblicher Zusatznutzen im Gesamtüberleben, wenn weiterhin die Mehrheit der tatsächlich verstorbenen Patienten als „überlebt“ in die Analysen eingehen, eine sehr konservative Annahme. Darüber hinaus liegt auch der Referenzwert des erwartbaren Anteils an Todesfällen deutlich über dem Kippunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p><u>Teilpopulation b)</u></p> <p>In Teilpopulation b) sind zwischen primärem und zweitem Datenschnitt 10 weitere Patienten verstorben, die Avelumab nicht erhalten haben und für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre. Die Gesamtzahl des Kollektivs, das im</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rahmen der Sensitivitätsanalyse 2 als „überlebt“ imputiert wird, beläuft sich somit auf 28 Patienten (18 Todesfälle bis zum primären Datenschnitt, 10 weitere Todesfälle bis zum zweiten Datenschnitt). In der Hauptanalyse traten 148 Todesfälle unter 202 Patienten (73,3 %) in der Vergleichsgruppe auf (HR: 0,486 (95 %-KI: [0,376; 0,628])). In der Sensitivitätsanalyse wurden 120 Todesfälle unter 202 Patienten (59,4 %, 148 – 28 = 120) gewertet (HR: 0,710 (95 %-KI: [0,545; 0,926])).</p> <p>Der Kippunkt für einen erheblichen Zusatznutzen wird erreicht, sobald 7 von 28 (25 %) der gemäß Hauptanalyse zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts tatsächlich verstorbenen Patienten wieder als verstorben in die Analyse eingegangen sind (d. h. im Umkehrschluss werden weiterhin 21 von tatsächlich verstorbenen 28 Patienten (75 %) als „überlebt“ gewertet) (Kippunkt-HR: 0,638 (95 %-KI: [0,491-0,830])), medianes Überleben: 25,6 vs. 14,3 Monate, absolute Differenz: 11,3 Monate) (<b>Abbildung 6</b>).</p> <p>Als weiterer Referenzwert wurde zudem die erwartete Anzahl an Todesfällen im betrachteten Kollektiv ermittelt und in der Abbildung ergänzt (n = 16 / 28; 57 %). Dies entspricht dem Anteil an Patienten, die in der Studie Avelumab erhielten und trotzdem zum Zeitpunkt des Datenschnittes verstorben waren (n = 28 / 49; 57 %). Analog zu</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilpopulation a) ist dieser Anteil an verstorbenen Patienten vergleichbar zum Anteil der verstorbenen Patienten im Interventionsarm in JAVELIN Bladder 100 [18–20]. Für weitere Details wird auf die übermittelten Zusatzanalysen im separaten Anhang verwiesen [21].</p> <p>Für den primären Datenschnitt bestand für alle durchgeführten Iterationen ein erheblicher Zusatznutzen, entsprechend ergab sich kein Kipppunkt. Für den zweiten Datenschnitt lag ein erheblicher Zusatznutzen bereits nach wenigen Iterationen vor. Es bestünde selbst dann ein erheblicher Zusatznutzen, wenn weiterhin die überwiegende Mehrheit (75 %) der tatsächlich verstorbenen Patienten als „überlebt“ gewertet würden. Analog zur Situation der Kipppunktanalyse für Teilpopulation a) liegt auch der Referenzwert des erwartbaren Anteils an Todesfällen deutlich unter dem Kipppunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>In beiden Teilpopulationen treten die Kipppunkte für einen erheblichen Zusatznutzen bereits auf, wenn die Mehrheit der</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verstorbenen Patienten, die potenziell für Avelumab infrage gekommen wären, weiterhin als „überlebt“ imputiert werden. Zudem liegen die Kippunkte jeweils unter dem erwartbaren Anteil an Todesfällen. In der Gesamtschau bestätigen diese Analysen die Robustheit des erheblichen Ausmaßes des Zusatznutzens gegenüber der zVT gemäß der Hauptanalyse.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Aus Sicht der Astellas Pharma GmbH ergibt sich ein <b>erheblicher Zusatznutzen</b> für den Endpunkt Gesamtüberleben in Teilpopulation a) und b).</p>	
	<p><b>2. Aufgrund der Robustheit der Resultate ist die Aussagesicherheit als „Hinweis“ einzuschätzen</b></p> <p>Das IQWiG sieht die Aussagekraft der Studie EV-302 insbesondere im Zusammenhang mit der Umsetzung der Erhaltungstherapie als eingeschränkt [1]. In seinem Methodenpapier (Tabelle 3 des Methodenpapiers) [17] differenziert das IQWiG drei Stufen der Aussagesicherheit, wobei maßgeblich für die Eingruppierung das Ausmaß der „qualitativen Ergebnissicherheit“ ist. Demnach ist bei Vorliegen von einer Studie mit statistisch signifikantem Effekt und</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie EV-302/KN-A39.</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie EV-302/KN-A39 wird als niedrig eingeschätzt.</p> <p>Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.20, Absatz 2,	<p>hoher qualitativer Ergebnissicherheit die Aussagesicherheit als „Hinweis“ einzuschätzen. Weiterhin führt das IQWiG aus, dass sich die Beleglage bei Vorliegen zusätzlicher vergleichender Evidenz auch bei nur einer vorliegenden Studie noch weiter verbessern kann.</p> <p>Die bereits beschriebenen Sensitivitätsanalysen sind vor diesem Hintergrund zu betrachten. Selbst unter der extremen Annahme der Sensitivitätsanalyse 2 zeigt sich zu beiden Datenschnitten ein konsistenter Überlebensvorteil in Bezug auf die Punktschätzer und das mediane Gesamtüberleben, was aus Sicht von Astellas das Vorliegen einer hohen „qualitativen Ergebnissicherheit“ belegt. Entsprechend ist es nicht nachvollziehbar, weshalb das IQWiG im vorliegenden Fall für die Aussagesicherheit nur einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen anerkennt, zumal sowohl das endpunktübergreifende Verzerrungspotential (Tabelle 13 der IQWiG Nutzenbewertung) der Studie EV-302 als auch das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben (Tabelle 15 der IQWiG Nutzenbewertung) vom IQWiG als niedrig eingestuft werden [1].</p> <p>Weitere Aspekte sind in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen:</p>	<p>Hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegt für die Ergebnisse (erhoben mit BPI-SF Item 3, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) aufgrund sinkenden Rücklaufs des jeweiligen Fragebogens im Studienverlauf, des Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (&gt; 10 %) bzw. des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen (&gt; 5 Prozentpunkte) ein erhöhtes Verzerrungspotential vor.</p> <p>Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft, da im Vergleichsarm lediglich die Behandlung mit der Chemotherapie abgebildet wird, nicht jedoch der Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der vorliegenden Bewertung in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>



Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1, Zeilen 4-6</p> <p>S. I.73, Absatz 3, Zeilen 1-8</p>	<p>ergibt sich kein Unterschied an Effektivität bei abweichenden Therapieintervallen von Gemcitabin/ Cisplatin [22].</p> <p>2) Weiterhin hinterfragt das IQWiG, ob die Dosierungsvorgaben der Avelumab Fachinformation in der Studie EV-302 eingehalten wurden („<i>Es ist unklar, ob die Vorgaben der in Deutschland geltenden Fachinformation für Avelumab, beispielsweise zur Dosierung, eingehalten wurden.</i>“), da die Konkretisierung des Avelumab-Einsatzes gemäß lokaler Fachinformation erst mit Amendment 7 erfolgte. In den Amendments zum Studienprotokoll der Studie EV-302 bildet sich dieser wechselnde Standard der Vergleichstherapie ab. Dabei wird in den Amendments jeweils die maßgebliche pivotale Studie JAVELIN-Bladder 100 [18,19] zitiert, die auch der Zulassung und der entsprechenden Dosierungsempfehlung zugrunde liegt. Die Gabe von Avelumab in der Studie EV-302 erfolgte in erfahrenen Studienzentren, die größtenteils ebenfalls an der JAVELIN-Bladder 100 Studie teilgenommen haben. Insgesamt ist von einem sachgerechten Einsatz der Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Studie EV-302 auszugehen.</p> <p>3) Weiterhin führt das IQWiG aus, dass die verkürzte Beobachtungszeit im Vergleichsarm die Aussagesicherheit der</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen einschränken würde. Zudem werde der Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht abgebildet („Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen nur Auswertungen vor, die nicht den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie EV-302 / A-39 abdecken. [...] der Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab wird nicht abgebildet.“). Die genannten Aspekte stellen die Aussagesicherheit der Bewertung des Effekts von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab in der Kategorie Nebenwirkungen nicht infrage. Das Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleichsarm wird sowohl durch die in Relation zum Interventionsarm kürzere Beobachtungsdauer als auch durch die unvollständige Abbildung der Nebenwirkungen der Avelumab-Erhaltungstherapie systematisch unterschätzt. Hierbei ist insbesondere auf das G-BA Verfahren zur Avelumab-Erhaltungstherapie hinzuweisen, bei dem signifikante Nachteile von Avelumab sowohl bei schweren als auch spezifischen UE festgestellt wurden [23]. Im relativen Effektschätzer wirken sich beide Aspekte folglich zuungunsten von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab aus. Da sich in der Gesamtschau bereits ein</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geringerer Schaden aufgrund von Vorteilen bei schweren unerwünschten Ereignissen für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ergibt, ergeben sich keine weiteren Unsicherheiten durch die genannten Aspekte.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Zusammenfassend ergibt sich vor dem Hintergrund des erheblichen Überlebensvorteils in der Studie EV-302, dem konsistenten Effekt in Bezug auf das Gesamtüberleben auch unter den extremen Annahmen der Sensitivitätsanalyse 2, dem nochmals verstärkten Effekt auf das Gesamtüberleben im zweiten Datenschnitt, der sachgerecht durchgeführten Vergleichstherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin sowie der Erhaltungstherapie mit Avelumab und der systematischen Verzerrung der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht der Astellas Pharma GmbH ist <b>die Aussagesicherheit als Hinweis einzustufen.</b>	
S. I.103, Absatz 5 Zeilen 1-2	<p><b>3. Therapie- und Studienabbrüche</b></p> <p>Zum Punkt Therapie- und Studienabbrüche führt das IQWiG wie folgt aus: „<i>Zu häufigen Gründen für Therapie- oder Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor (...)</i>“. In den weiteren Ausführungen wurden die Daten zur Gesamtpopulation aus den klinischen Studien herangezogen.</p> <p>Im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme wurden die entsprechenden Analysen für die relevanten Teilpopulationen durchgeführt und angehängt [21].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Insgesamt ergeben sich aus Sicht der Astellas Pharma GmbH basierend auf diesen Daten keine abweichenden Schlussfolgerungen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.107, Absatz 1, Zeilen 1-4	<p><b>4. Folgetherapien</b></p> <p>Das IQWiG weist in der Nutzenbewertung darauf hin, dass die Angaben zu den antineoplastischen Folgetherapien sowohl systemische Therapien nach Progression als auch Erhaltungstherapien umfassen, welches aus Sicht des IQWiG nicht sachgerecht sei (<i>„Wie in Abschnitt I 4.1.3 ausgeführt, umfassen die Angaben zu antineoplastischen systemischen Folgetherapien im Dossier des pU sowohl systemische Therapien zur Behandlung einer progressiven Erkrankung als auch Erhaltungstherapien. Dies ist nicht sachgerecht.“</i>) [1].</p> <p>Eine umfassendere Darstellung zu den Folgetherapien kann dem Anhang dieser Stellungnahme entnommen werden [21].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Es wurden detaillierte Angaben zu systemischen Folgetherapien eingereicht. Dabei werden sachgerecht die direkte systemische Folgetherapien im Falle einer progressiven Erkrankung als auch Erhaltungstherapien sowie darauffolgende Folgetherapien getrennt betrachtet. Die Angaben entsprechen weiterhin dem deutschen Versorgungskontext.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.72 Z27ff	<p><b>5. Sachgerechte Durchführung der Responderanalysen zu den Patientenberichteten Endpunkten</b></p> <p>Das IQWiG kommentiert, dass für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) sowie Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g) keine geeigneten Daten vorlägen, da die verwendete Responseschwelle nicht genau 15 % der Skalenspannweite entspräche.</p> <p>Um geeignete Daten für die Evaluierung vorzulegen, wurden für den BPI-SF nachträgliche Responderanalysen durchgeführt, bei denen jeweils eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zugrunde gelegt wurde. Diese Resultate können im Detail der Tabelle 4-23 des Anhangs „Darstellung des zweiten Datenschnitts“ zur Stellungnahme entnommen werden [5]. Diese bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab für den Endpunkt „Schmerzen“ bei Teilpopulation b).</p> <p>Weiterhin merkt das IQWiG hinsichtlich der Responderanalysen zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität an, dass Patienten, bei denen es vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie nicht zu einer erstmaligen Verschlechterung gekommen war, zum Zeitpunkt der letzten</p>	<p><i>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g)</i></p> <p>Für die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) liegen im vorgelegten Dossier jeweils Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 2</math> Punkte (Skalenspannweite 0 bis 10) vor. Für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) waren diese Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da die Responseschwelle von <math>\geq 2</math> Punkten für diese Endpunkte nicht prädefiniert war und nicht genau 15 % der Skalenspannweite entspricht.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 1,5</math> Punkte vorgelegt, was 15 % der Skalenspannweite entspricht.</p> <p>Die Auswertungen zum Endpunkt Schmerzintensität des BPI-SF zu den Items 3-6 werden nur ergänzend dargestellt. Um eine Doppelzählung zu vermeiden, werden nur der stärkste Schmerz und</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erhebung zensiert wurden. Es sei unklar, ob dieses Zensierungsschema prädefiniert war.</p> <p>Für die Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 bzw. Einführung neuer Opioid-Medikation) war im statistischen Analyseplan der Studie eine Responderanalysen prädefiniert, einschließlich der genannten Zensierungsregel. Im Rahmen der Erstellung des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung wurden für weitere patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität Responderanalysen post-hoc definiert. Zur bestmöglichen Konsistenz und der Intention des Studien-SAPs folgend wurden Zensierungsschema analog zum prädefinierten Schema für die Responderanalyse für die Schmerzprogression angewendet.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Aus Sicht der Astellas Pharma GmbH ergeben sich keine weiteren Unsicherheiten durch diesen Aspekt.</p>	<p>die Beeinträchtigung durch Schmerz für die Bewertung herangezogen.</p> <p><b><u>Für Patientengruppe a)</u></b></p> <p>Für die Endpunkte stärkster Schmerz und Beeinträchtigung durch Schmerz zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><b><u>Für Patientengruppe b)</u></b></p> <p>Für den Endpunkt stärkster Schmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor. Für Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass sich diese Effektmodifikation nur bei einzelnen Endpunkten zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerzen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)															
Ergänzung	<p><b>6. <u>Ergänzende Darstellung der Gesamtpopulation</u></b></p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme werden die Analysen für die gesamte Studienpopulation nach ITT-Prinzip (Zusammenführung der Teilpopulation a) und b)) ebenfalls eingereicht. Die vollständigen Analysen für alle Endpunkte entsprechend den Anforderungen gemäß AMNOG sind im Anhang „Analysen gemäß AMNOG für die Gesamtpopulation“ zu finden [24]. Die Ergebnisse sind im Einklang mit jenen der Teilpopulationen. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben inklusive Sensitivitätsanalysen dargestellt. Das Ausmaß ist ebenfalls für beide Datenschnitte als erheblich einzustufen:</p> <p><b>Tabelle 5 Ergebnisdarstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben mit entsprechenden Sensitivitätsanalysen</b></p> <table border="1" data-bbox="286 1074 1182 1350"> <thead> <tr> <th></th> <th>EV + Pem Todesfälle (n)/ Patienten (N) (%)</th> <th>Plat + Gem Todesfälle (n)/ Patienten (N) (%)</th> <th>Hazard Ratio [95 %-KI]<sup>b</sup> p-Wert<sup>c</sup></th> <th>Medianer Vorteil in Monaten<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>1. Datenschnitt (08.08.2023)</b></td> </tr> <tr> <td>Hauptanalyse</td> <td>133 / 442 (30,1)</td> <td>226 / 444 (50,9)</td> <td>0,468 [0,376, 0,582] p &lt; 0,0001</td> <td>31,5 vs. 16,1 AD = 15,4</td> </tr> </tbody> </table>		EV + Pem Todesfälle (n)/ Patienten (N) (%)	Plat + Gem Todesfälle (n)/ Patienten (N) (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	Medianer Vorteil in Monaten <sup>a</sup>	<b>1. Datenschnitt (08.08.2023)</b>					Hauptanalyse	133 / 442 (30,1)	226 / 444 (50,9)	0,468 [0,376, 0,582] p < 0,0001	31,5 vs. 16,1 AD = 15,4	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	EV + Pem Todesfälle (n)/ Patienten (N) (%)	Plat + Gem Todesfälle (n)/ Patienten (N) (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	Medianer Vorteil in Monaten <sup>a</sup>													
<b>1. Datenschnitt (08.08.2023)</b>																	
Hauptanalyse	133 / 442 (30,1)	226 / 444 (50,9)	0,468 [0,376, 0,582] p < 0,0001	31,5 vs. 16,1 AD = 15,4													

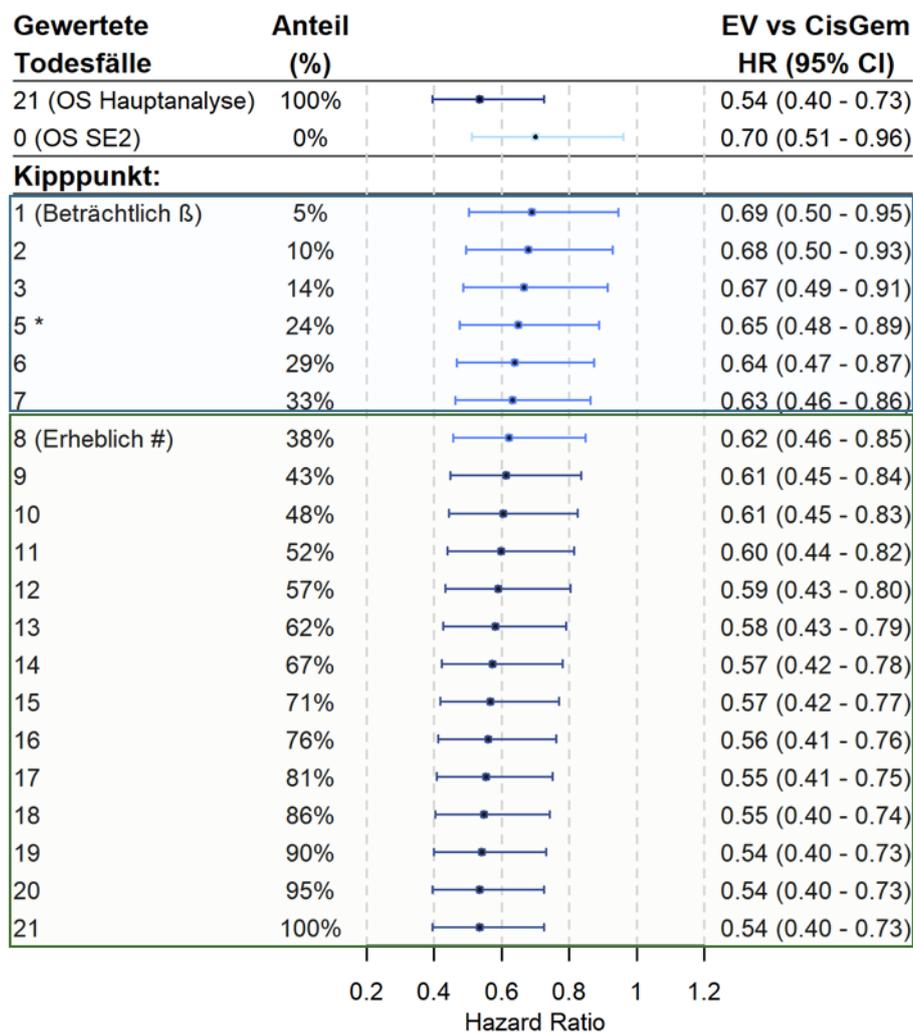
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	SE 1 <sup>d</sup>	133 / 442 (30,1)	187 / 444 (42,1)	0,569 [0,454, 0,714] p < 0,0001	31,5 vs. 18,9 AD = 12,6
	SE 2 <sup>e</sup>	133 / 442 (30,1)	187 / 444 (42,1)	0,615 [0,491, 0,770] p < 0,0001	31,5 vs. 21,2 AD = 11,3
	SE 3 <sup>f</sup>	133 / 442 (30,1)	211 / 444 (47,5)	0,526 [0,422, 0,657] p < 0,0001	31,5 vs. 18,4 AD = 13,1
<b>2. Datenschnitt (08.08.2024)</b>					
	Hauptanalyse	203 / 442 (45,9)	297 / 444 (66,9)	0,513 [0,428, 0,614] p < 0,0001	33,8 vs. 15,9 AD = 17,9
	SE 1 <sup>d</sup>	203 / 442 (45,9)	234 / 444 (52,7)	0,657 [0,543, 0,794] p < 0,0001	33,8 vs. 19,7 AD = 14,1
	SE 2 <sup>e</sup>	203 / 442 (45,9)	234 / 444 (52,7)	0,746 [0,618, 0,901] p = 0,0023	33,8 vs. 21,2 AD = 12,6
	SE 3 <sup>f</sup>	203 / 442 (45,9)	283 / 444 (63,7)	0,574 [0,478, 0,688] p < 0,0001	33,8 vs. 18,9 AD = 14,9
<p>AD: Absolute Differenz; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; Pem: Pembrolizumab; Plat: Platin  a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode  b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression  c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau <math>\alpha = 0,05</math> Stratifikationsfaktoren: PD-L1-Expression (hoch (CPS <math>\geq 10</math>) oder niedrig (CPS &lt; 10)) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden).</p>					

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>d: Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung zum Todeszeitpunkt): Verstorbene Patienten im Vergleichsarm, die mindestens vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen hatten, am Ende der Behandlung mindestens eine stabile Erkrankung aufwiesen und innerhalb von zehn Wochen nach der letzten Chemotherapiedosis weder eine progrediente Erkrankung hatten noch verstorben waren (d. h. deren Todesdatum später eintrat), wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p> <p>e: Sensitivitätsanalyse 2 (Zensierung zum Datenschnitt): Verstorbene Patienten im Vergleichsarm, die mindestens vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen hatten, am Ende der Behandlung mindestens eine stabile Erkrankung aufwiesen und innerhalb von zehn Wochen nach der letzten Chemotherapiedosis weder eine progrediente Erkrankung hatten noch verstorben waren (d. h. deren Todesdatum später eintrat), wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert (d. h. sie wurden bis zum Datenschnitt ohne Ereignis imputiert). Für den primären Datenschnitt ergeben sich keine Kippunkte. Für den zweiten Datenschnitt liegt der Kippunkt bei gewerteten 9 Ereignissen und 54 verbliebenen imputierten Patienten (9/63 = 14 %). 33 Ereignisse (52 % wären zu erwarten gewesen) – siehe Abbildung 7.</p> <p>f: Sensitivitätsanalyse 3 (Modifiziertes Todesdatum): Verstorbene Patienten im Vergleichsarm, die mindestens vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen hatten, am Ende der Behandlung mindestens eine stabile Erkrankung aufwiesen und innerhalb von zehn Wochen nach der letzten Chemotherapiedosis weder eine progrediente Erkrankung hatten noch verstorben waren (d. h. deren Todesdatum später eintrat), wurden als Ereignis zum Zeitpunkt des Todes + Überlebensvorteil durch Avelumab (gemäß pivotaler Studie JAVELIN Bladder 100) imputiert oder zum Zeitpunkt des Datenschnittes zensiert, wenn der Datenschnitt Datum des Todes + Überlebensvorteil durch Avelumab war.</p>	

Anlage II



### Legende

**Beträchtlich**       **Erheblich**

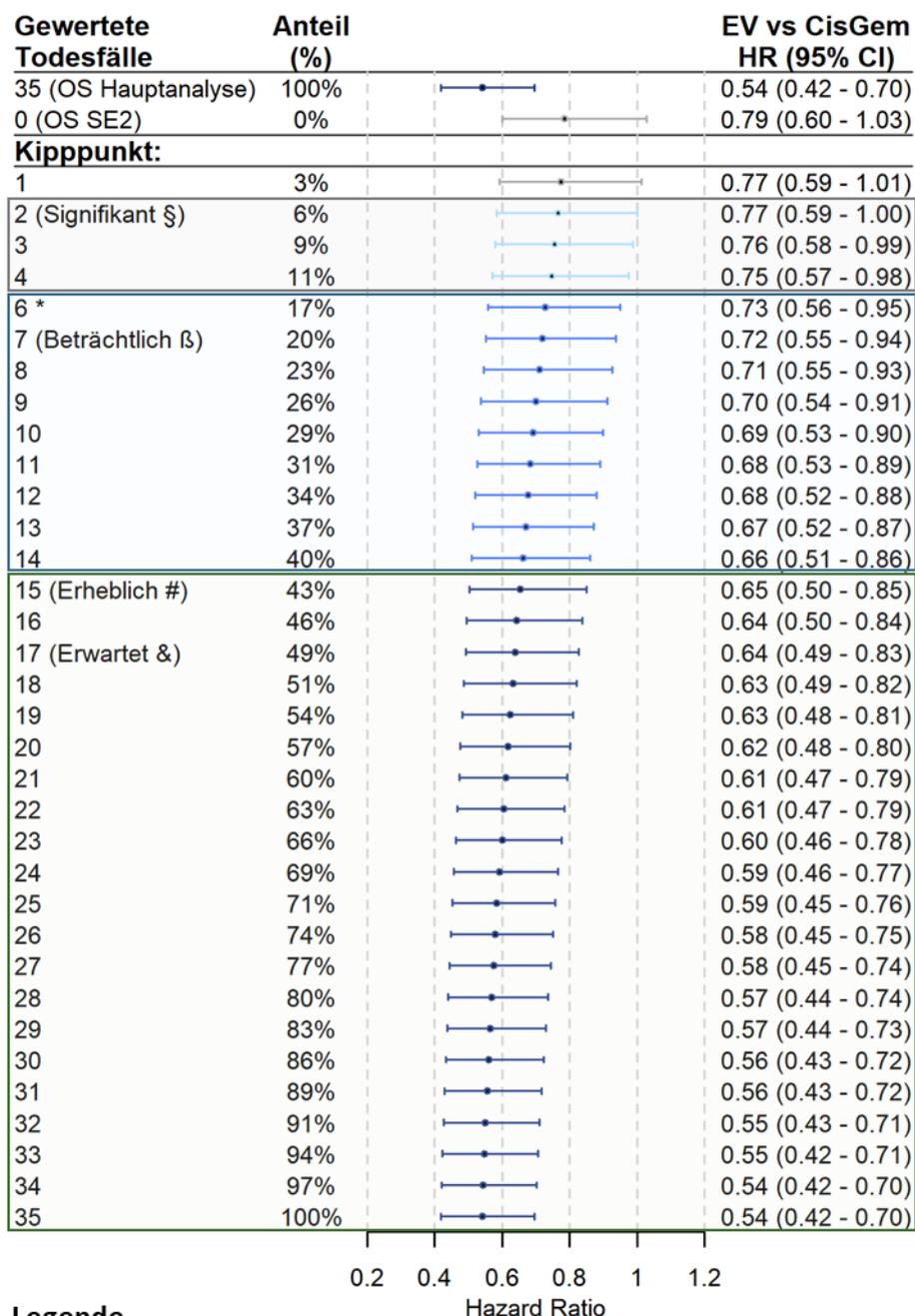
### Abbildung 3 Kippunktanalyse zu Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Gesamtüberleben, Teilpopulation a), Primärer Datenschnitt

Erste Zeile: N=21 ist die Anzahl der Patienten, die für Avelumab infrage kamen, es nicht erhalten haben, und im Beobachtungszeitraum verstorben sind. Zweite Zeile: Diese 21 Patienten werden in der Sensitivitätsanalyse 2 nicht als Todesereignis gewertet, sondern zum Datenschnitt zensiert, was einer Imputation als 'überlebt' entspricht. Folgende Zeilen: In der Tipping Point Analyse zu Sensitivitätsanalyse 2 werden Todesergebnisse sukzessive wieder als solche gewertet, in aufsteigender Reihenfolge (Der Patient mit der kürzesten Überlebenszeit geht als erstes als verstorben ein).

HR und 95 %-KI jeweils basierend auf stratifizierter Cox Proportional Hazard Regression.

$\beta$ : Kippunkt für beträchtlichen Zusatznutzen (obere Grenze des 95 % KI von 0,95 unterschritten: Wert auf 4 Nachkommastellen bei 0,9452); #: Kippunkt für erheblichen Zusatznutzen (obere Grenze des 95 % KI von 0,85 unterschritten: Wert auf 4 Nachkommastellen bei 0,8493); \*: In Relation zum Randomisierungsdatum sind zwei Patienten am selben Tag verstorben

HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; OS, Overall Survival (Gesamtüberleben); SE, Sensitivitätsanalyse



### Legende

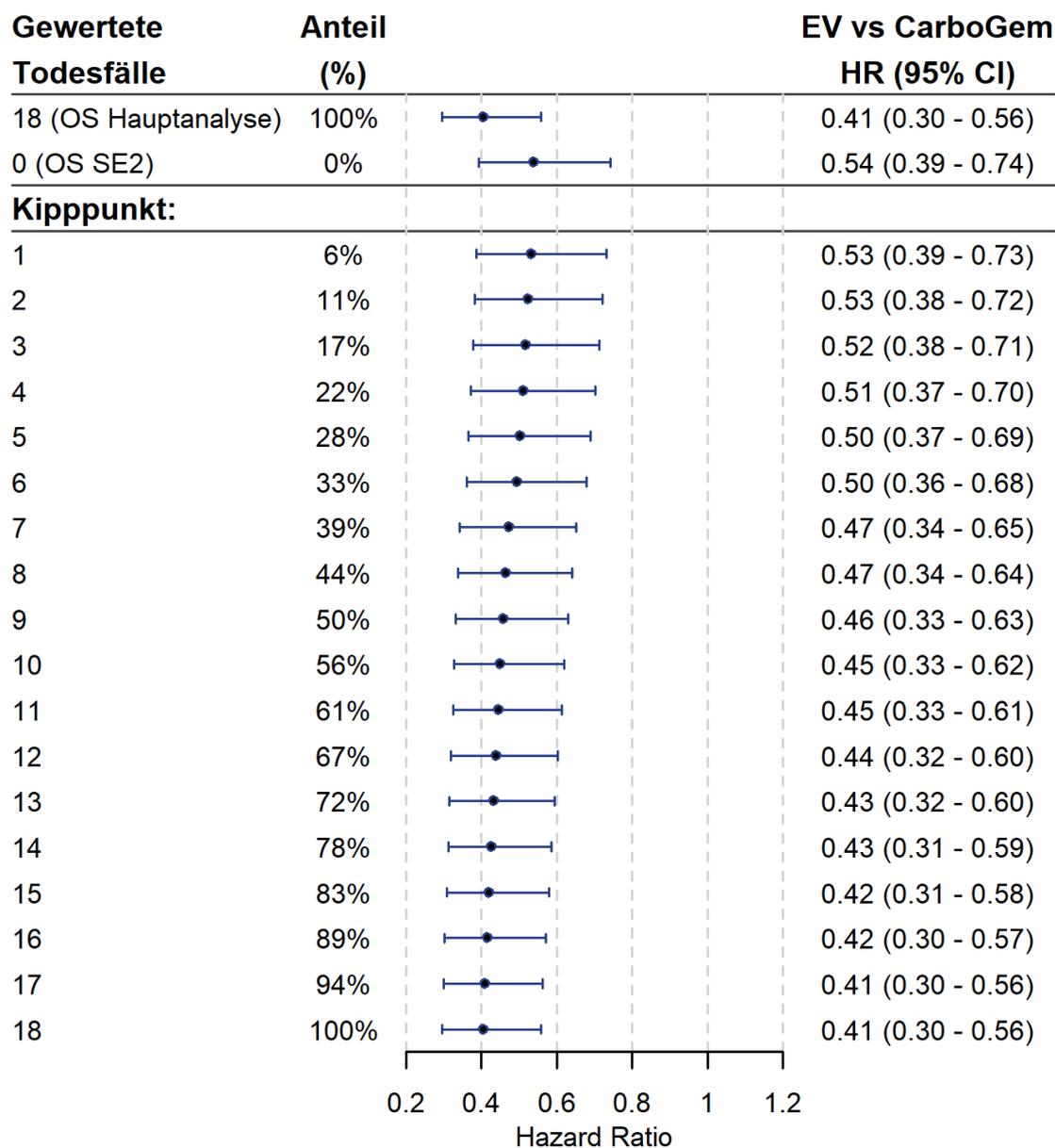
Signifikant     
 Betrachtlich     
 Erheblich

**Abbildung 4 Kippunktanalyse zu Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Gesamtüberleben, Teilpopulation a), Zweiter Datenschnitt**

Siehe Legendentext zu Abbildung 1 für Details zur Methodik. Für Teilpopulation a), Zweiter Datenschnitt, ist N=35 die Anzahl der Patienten, die für Avelumab infrage kamen, es nicht erhalten haben, und im Beobachtungszeitraum verstorben sind.

§: Kippunkt für statistische Signifikanz (obere Grenze des 95 % KI von 1,00 unterschritten: Wert auf 4 Nachkommastellen bei 0,9998; p = 0,0493); ß: Kippunkt für beträchtlichen Zusatznutzen; #: Kippunkt für erheblichen Zusatznutzen (obere Grenze des 95 % KI von 0,85 unterschritten: Wert auf 4 Nachkommastellen bei 0,8498); &: Erwarteter Ereignisanteil: im Kollektiv der Patienten, die in der Studie EV-302 Avelumab als Erhaltungstherapie erhalten haben, waren im Beobachtungszeitraum 49 % verstorben (41/84); \*: In Relation zum Randomisierungsdatum sind zwei Patienten am selben Tag verstorben.

HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; OS, Overall Survival (Gesamtüberleben); SE, Sensitivitätsanalyse



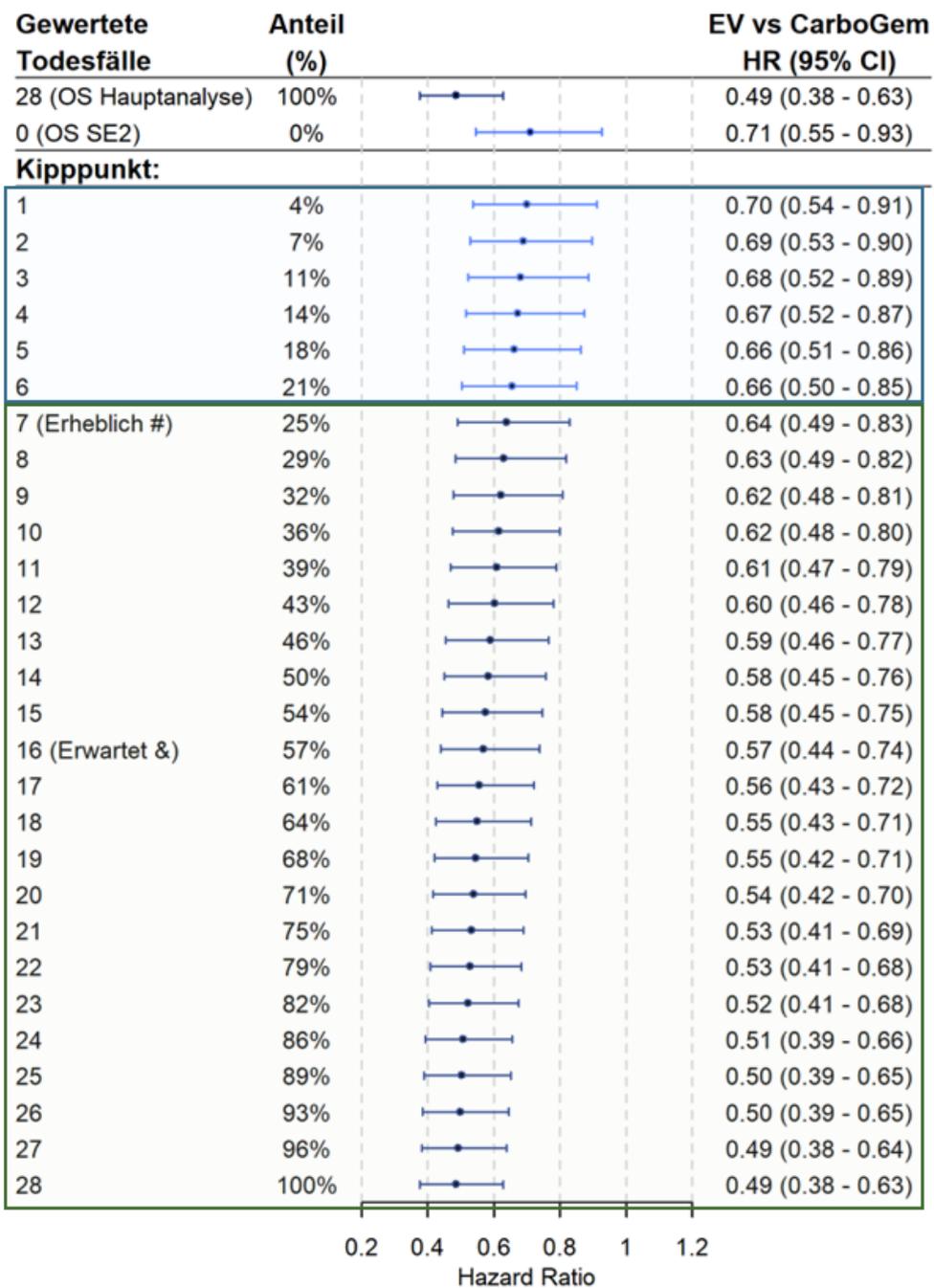
-

**Abbildung 5 Kipppunktanalyse zu Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Gesamtüberleben, Teilpopulation b), Primärer Datenschnitt**

Siehe Legendentext zu Abbildung 1 für Details zur Methodik. Für Teilpopulation b), Primärer Datenschnitt, ist N=18 die Anzahl der Patienten, die für Avelumab infrage kamen, es nicht erhalten haben, und im Beobachtungszeitraum verstorben sind.

Es ergeben sich keine Kipppunkte, da bereits zur Sensitivitätsanalyse 2 mit 0 % als solche gewerteten Todesfälle ein erheblicher Zusatznutzen vorliegt.

HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; OS, Overall Survival (Gesamtüberleben); SE, Sensitivitätsanalyse



### Legende

Beträchtlich

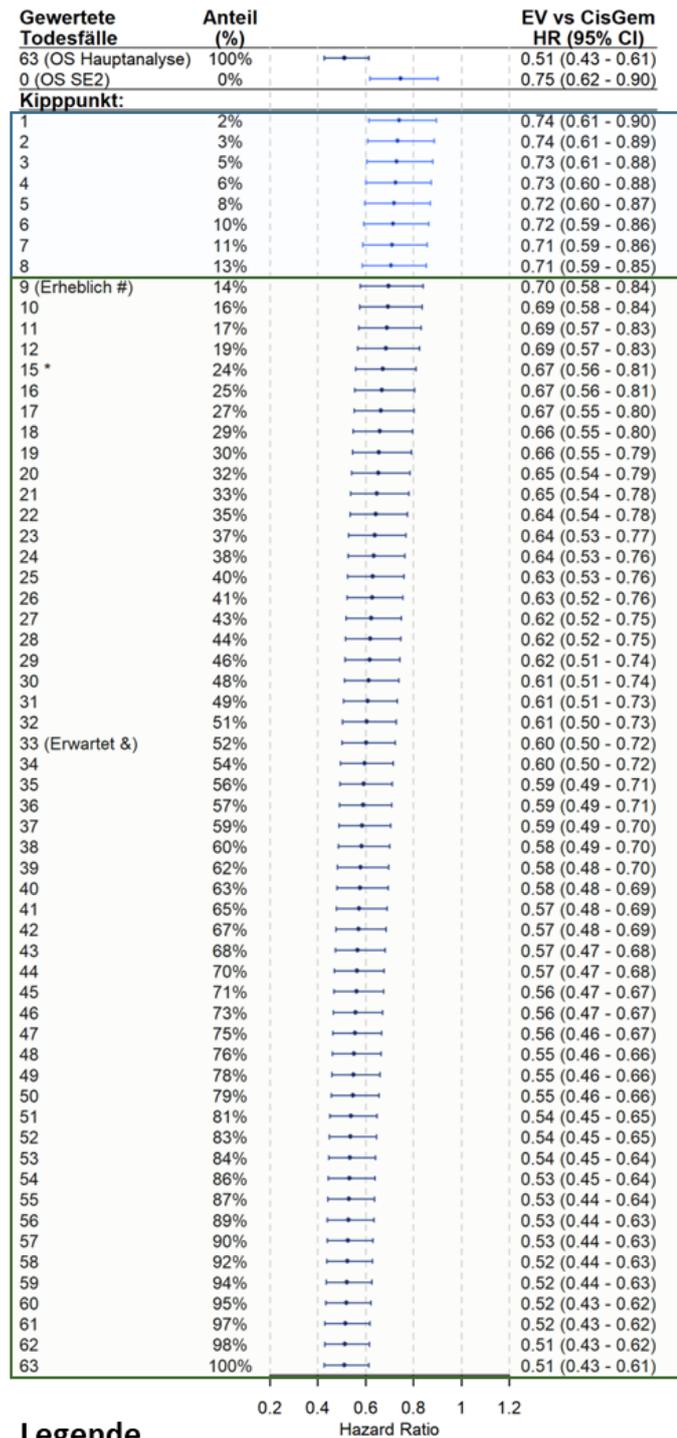
Erheblich

**Abbildung 6 Kippunktanalyse zu Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Gesamtüberleben, Teilpopulation b), Zweiter Datenschnitt**

Siehe Legendentext zu Abbildung 1 für Details zur Methodik. Für Teilpopulation b), Zweiter Datenschnitt, ist N=28 die Anzahl der Patienten, die für Avelumab infrage kamen, es nicht erhalten haben, und im Beobachtungszeitraum verstorben sind.

#: Kippunkt für erheblichen Zusatznutzen; &: Erwarteter Ereignisanteil: im Kollektiv der Patienten, die in der Studie EV-302 Avelumab als Erhaltungstherapie erhalten haben, waren im Beobachtungszeitraum 57 % verstorben (28/49).

HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; OS, Overall Survival (Gesamtüberleben); SE, Sensitivitätsanalyse



**Legende**

□ **Beträchtlich**      □ **Erheblich**

**Abbildung 7 Kippunktanalyse zu Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studienpopulation, Zweiter Datenschnitt**

Siehe Legendentext zu Abbildung 1 für Details zur Methodik. Für Studienpopulation, Zweiter Datenschnitt, ist N=63 die Anzahl der Patienten, die für Avelumab infrage kamen, es nicht erhalten haben, und im Beobachtungszeitraum verstorben sind.

#: Kippunkt für erheblichen Zusatznutzen; &: Erwarteter Ereignisanteil: im Kollektiv der Patienten, die in der Studie EV-302 Avelumab als Erhaltungstherapie erhalten haben, waren im Beobachtungszeitraum 52 % verstorben (69/133). \*: In Relation zum Randomisierungsdatum sind drei Patienten am selben Tag verstorben.

HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; OS, Overall Survival (Gesamtüberleben); SE, Sensitivitätsanalyse

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1910. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A24-98. Stand: 20.12.2024. [Internet]. [Accessed 2025 Jan 4]. Available from: [https://www.iqwig.de/download/a24-98\\_enfortumab-vedotin\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a24-98_enfortumab-vedotin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS) KEYTRUDA (R) 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Oktober 2024 [Internet]. [Accessed 2025 Jan 18]. Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021480>
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1911. Pembrolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Enfortumab Vedotin) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A24-99. Stand: 20.12.2024. [Internet]. [Accessed 2025 Jan 4]. Available from: [https://www.iqwig.de/download/a24-99\\_pembrolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a24-99_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor) [Internet]. 2022 [Accessed 2025 Jan 15]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5748/2022-12-01\\_AM-RL-XII\\_Enfortumab-Vedotin\\_D-790\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5748/2022-12-01_AM-RL-XII_Enfortumab-Vedotin_D-790_BAnz.pdf)
5. Astellas Pharma GmbH. Anhang zur Darstellung des zweiten Datenschnitts. 2025.
6. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390:875–88.
7. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enfortumab Vedotin (PADCEV™). Modul 4A - Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen. [Internet]. 2024 [Accessed 2025 Jan 4]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8057/2024\\_09\\_20\\_Modul4A\\_Enfortumab\\_Vedotin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8057/2024_09_20_Modul4A_Enfortumab_Vedotin.pdf)
8. Niegisch G. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab — A New Perspective on Urothelial Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390:944–6.
9. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2024;35:485–90.
10. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, Cathomas R, Compérat EM, Efstathiou JA, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidel Edn Present EAU

Annu Congr Paris 2024 [Internet]. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; Available from: <https://uroweb.org/guidelines>

11. de Wit M, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Grimm M-O, Hoffmann W, Lorch A, et al. Onkopedia Leitlinien: Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom). Hrsg. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2024.

12. European Society for Medical Oncology: ESMO. ESMO-MCBS Scorecards. Enfortumab EV-302/KN-A39. [Internet]. [Accessed 2025 Jan 4]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-433-1>

13. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Padcev, International non-proprietary name: Enfortumab vedotin, Procedure No. EMEA/H/C/005392/II/0013 [Internet]. 2024 [Accessed 2025 Jan 14]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/padcev-h-c-005392-ii-0013-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/padcev-h-c-005392-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin. Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1081. Wortprotokoll Mündliche Anhörung. [Internet]. [Accessed 2025 Jan 4]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1098/2024-11-11\\_Wortprotokoll\\_Nivolumab\\_D-1081.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1098/2024-11-11_Wortprotokoll_Nivolumab_D-1081.pdf)

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pressemitteilungen. Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab bei fortgeschrittenem Blasenkrebs: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. [Internet]. [Accessed 2025 Jan 4]. Available from: [https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite\\_135040.html](https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_135040.html)

16. Grivas P, Park SH, Voog E, Caserta C, Gurney H, Bellmunt J, et al. Avelumab First-line Maintenance Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma: Comprehensive Clinical Subgroup Analyses from the JAVELIN Bladder 100 Phase 3 Trial. *Eur Urol.* 2023;84:95–108.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. [Internet]. [Accessed 2025 Jan 4]. Available from: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf)

18. Powles T, Park SH, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Ullén A, et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After  $\geq 2$  Years of Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2023;41:3486–92.

19. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1218–30.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Avelumab (Neues Anwendungsgebiet:

Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom) [Internet]. 2021 [Accessed 2025 Jan 15]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4981/2021-08-19\\_AM-RL-XII\\_Avelumab\\_D-646\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4981/2021-08-19_AM-RL-XII_Avelumab_D-646_BAnz.pdf)

21. Astellas Pharma GmbH. Anhang zu den Analysen der Stellungnahme. 2025.

22. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Konsultationsfassung Version 3.0, 2024, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL [Internet]. [Accessed 2025 Jan 18]. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/2024-07-31\\_Harnblasenkarzinom\\_Konsultationsfassung.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/2024-07-31_Harnblasenkarzinom_Konsultationsfassung.pdf)

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom) [Internet]. 2021 [Accessed 2025 Jan 18]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7779/2021-08-19\\_AM-RL-XII\\_Avelumab\\_D-646\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7779/2021-08-19_AM-RL-XII_Avelumab_D-646_TrG.pdf)

24. Astellas Pharma GmbH. Analysen der Gesamtstudienpopulation gemäß den AMNOG-Anforderungen. 2025.

## **Abkürzungen**

AWG – Anwendungsgebiet

BPI-SF – Brief Pain Inventory – Short Form

CPS – Combined Positive Score

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

EAU – European Association of Urology

EMA – European Medicines Agency

EORTC QLQ-C30 – European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30

ESMO – European Society for Medical Oncology

EV – Enfortumab Vedotin

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss

Gem – Gemcitabin

HR – Hazard Ratio

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

MCBS – Magnitude of Clinical Benefit Scale

OS – Overall Survival

PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

Pem: Pembrolizumab

PFS – Progressionsfreies Überleben

Plat – Platin

PT – Preferred Term

pU – pharmazeutischer Unternehmer

SE – Sensitivitätsanalyse

SOC – System Organ Class

UE – Unerwünschte Ereignisse

zVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

## 5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	17.01.2025
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin (Padcev™) Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie, Kombination mit Pembrolizumab Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1107 IQWiG-Bericht-Nr. 1910, Version 1.0 vom 20.12.2024
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Enfortumab Vedotin (Padcev™) in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 02.01.2025 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)<sup>2</sup>.</p> <p>Bristol Myers Squibb® (BMS) beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, da es sich dabei um eine vergleichbare Indikation zu Nivolumab (OPDIVO®)<sup>3</sup> handelt. Der Beschluss zu Nivolumab wurde am 19.12.2024 veröffentlicht<sup>4</sup>.</p> <p>BMS nimmt im allgemeinen Teil zu folgendem Punkt Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), insbesondere der Erhaltungstherapie mit Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet</li></ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Umsetzung der zVT, insbesondere der Erhaltungstherapie mit Avelumab, im vorliegenden Anwendungsgebiet</b></p> <p><b>Therapeutischer Bedarf</b></p> <p>Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom haben aufgrund der besonderen Aggressivität der</p>	<p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, wurde im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen soll. In der Studie EV-302 / KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tumore eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 15 % und damit eine äußerst ungünstige Verlaufsprognose. Dies ist nicht zuletzt auf die limitierten Therapieoptionen in dieser bereits weit fortgeschrittenen Erkrankungssituation zurückzuführen. Aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors oder dessen Metastasierung ist für betroffene Patient:innen keine kurative Therapie mehr vorgesehen. Zur palliativen Behandlung ist eine systemische Therapie indiziert. Die Therapieziele in diesem Krankheitsstadium sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bzw. die Verzögerung eines Progresses sowie das Erreichen einer langanhaltenden Remission.</p> <p>Die bisherige Standardtherapie für cisplatingeeignete Patient:innen war eine Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin. Für Patient:innen, die nach einer cisplatinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, steht der Immun-Checkpoint-Inhibitor Avelumab als Erhaltungstherapie zur Verfügung. Dies stellt allerdings keine Behandlungsoption mehr für Patient:innen mit schnell voranschreitender Erkrankung, die bereits während beziehungsweise kurz nach der Chemotherapie einen Progress erleiden, dar. Diesen Patient:innen stehen als Zweitlinientherapien nur wenige, begrenzt effektive Therapieoptionen zur Verfügung.</p> <p>Durch die kürzlich erfolgte Zulassung der Kombination von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin befindet sich der Therapiestandard für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms aktuell in einem starken Wandel. Dennoch besteht nach wie vor ein therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Erstlinientherapien, die das Fortschreiten der</p>	<p>Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung jedoch nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung war eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht zugelassen. Nach der Zulassung von Avelumab wurde im Studienprotokoll mit Amendment konkretisierend definiert, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach Abschluss bzw. Abbruch einer platinhaltigen Chemotherapie gemäß aktueller Fachinformation und abhängig von prüfärztlicher Einschätzung sowie lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden kann.</p> <p>Laut vorliegender Daten zum ersten Datenschnitt aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie ergänzenden Daten, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt wurden, lassen sich hinsichtlich des Einsatzes von Avelumab in der Studie EV-302/KN-A39 3 Patientengruppen differenzieren:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pharmazeutischem Unternehmer möglich war und die Avelumab erhalten haben</li> <li>8. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pharmazeutischem Unternehmer nicht möglich war</li> <li>9. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pharmazeutischem Unternehmer möglich war und die dennoch kein Avelumab erhalten haben</li> </ol> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist gemäß des pharmazeutischen Unternehmers bei allen Patientinnen und Patienten umgesetzt, die entweder eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben oder</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankung und damit die Notwendigkeit einer Folgetherapie möglichst weit hinauszögern.</p> <p><b>Erhaltungstherapie mit Avelumab</b></p> <p>Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl zu Nivolumab als auch Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab eine platinhaltige Therapie aus Cisplatin bzw. Carboplatin bei Patient:innen die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind, in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patient:innen, die progressionsfrei sind) festgelegt.</p> <p>Laut IQWiG ist die zVT sowohl in der Studie CA209-901 zu Nivolumab als auch in der Studie EV-302 / KN-A39 zu Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab unvollständig umgesetzt da eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht in der Studie vorgesehen war und somit ein relevanter Anteil an Patient:innen keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Aus Sicht von BMS wurde die zVT in beiden Studien bestmöglich adäquat umgesetzt. In der Studie CA209-901 wurde Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin mit einer alleinigen Chemotherapie aus Cisplatin und Gemcitabin verglichen. Diese stellte zu Studienbeginn im Januar 2018 den Behandlungsstandard dar. Der sich verändernde Therapiestandard – infolge der Zulassung von Avelumab, in der EU im Januar 2021 – wurde durch die Studienärzt:innen</p>	<p>bei denen diese begründet nicht möglich war. Dies sind gemäß der vorgelegten Angaben zum 2. Datenschnitt für die Patientengruppen a) und b) um die 70% Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der jeweils relevanten Teilpopulation. Aus den vorgelegten Angaben geht jedoch auch hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese möglich und damit auch angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Um konkret die Unsicherheit für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu adressieren, die sich aus der nicht regelhaft eingesetzten Erhaltungstherapie mit Avelumab ergeben, legt der pharmazeutische Unternehmer zum 1. Datenschnitt sowie zum 2. Datenschnitt (im Rahmen der Stellungnahme vorgelegt) 3 Sensitivitätsanalysen sowie Kippunktanalysen (im Rahmen der Stellungnahme vorgelegt) vor.</p> <p>In den mit der Stellungnahme vorgelegten Kippunktanalysen werden sukzessive Patientinnen und Patienten, die in der Sensitivitätsanalyse 2 als überlebt imputiert worden sind, zu ihrem ursprünglichen Todeszeitpunkt als verstorben gewertet, während die verbliebenen Patienten weiterhin als überlebt in die Analyse eingehen. Die Todesereignisse werden dabei gemäß dem pharmazeutischen Unternehmer in aufsteigender Reihenfolge wieder als solche gewertet, d. h. Patientinnen und Patienten mit kürzerer tatsächlicher Überlebenszeit gehen als erste wieder in die Analyse ein. Die Ergebnisse der Kippunktanalysen werden als nicht ausreichend sicher bewertet und beruhen auf nicht überprüfbaren Annahmen, sodass sie nicht geeignet sind, um zusätzlich zu den vorgelegten Sensitivitätsanalysen das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Daher werden die Ergebnisse der Kippunktanalysen nicht herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit dem Ziel adaptiert, die Patient:innen im Studienverlauf entsprechend dem zum jeweiligen Zeitpunkt gültigen Therapiestandard zu behandeln. Ein relevanter Teil der Patient:innen im Vergleichsarm erhielt folglich Avelumab als Erhaltungstherapie, auch wenn die nicht explizit im Studienprotokoll vorgesehen war.</p> <p>In der Studie EV-302 / KN-A39, die ebenfalls vor der Zulassung von Avelumab in der EU begann, konnte Avelumab gemäß des Protokollamendments nach Abschluss bzw. Absetzen einer platinhaltigen Chemotherapie entsprechend prüfärztlicher Einschätzung und abhängig von lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden. Aus Sicht von BMS erhielt auch in der Studie EV-302 / KN-A39 ein relevanter Teil der Patient:innen im Vergleichsarm zu Fragestellung 1 und 2 Avelumab als Erhaltungstherapie. Die rapide Anpassung der Therapieoption mit Avelumab sollte berücksichtigt und positiv bewertet werden.</p>	<p>In den Sensitivitätsanalysen wurden Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung gemäß Kriterien des pharmazeutischen Unternehmers nicht erhalten haben und verstorben sind, in unterschiedlicher Weise berücksichtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalyse 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, werden zum Todeszeitpunkt zensiert. Damit geht die Beobachtungszeit dieser Patientinnen und Patienten bis zum Versterben in die Analyse ein, ohne dass das Ereignis selbst berücksichtigt wird.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert und somit als bis zum Datenschnitt ereignisfrei (d. h. überlebt) imputiert.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, werden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. In dieser Analyse wurde vereinfacht unterstellt, die Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in einem Ausmaß profitiert, das sich nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers aus der Studie JAVELIN Bladder 100 ergibt.</li> </ul> <p>Die Sensitivitätsanalyse 2 stellt eine Maximalannahme dar, da sie davon ausgeht, dass alle Patientinnen und Patienten, für die gemäß des pharmazeutischen Unternehmers eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stattdessen bis zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts überlebt hätten. Sie stellt somit für diese Patientinnen und Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben das bestmögliche Ergebnis zum vorliegenden Datenschnitt dar. Es wird davon ausgegangen, dass das tatsächliche Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben bei vollständiger Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab zwischen dem Ergebnis der Hauptanalyse (alle verstorben) und der Sensitivitätsanalyse 2 (alle am Leben) gelegen hätte. Die Sensitivitätsanalyse 1 und 3 liefern hierzu ergänzende Informationen mit weniger extremen Annahmen für die Ersetzung bzw. Berücksichtigung der Todesfälle in dieser Gruppe.</p> <p>Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 bis 3 sind geeignet, um die Unsicherheit aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in Bezug auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung nicht erhalten haben und verstorben sind, hinreichend zu adressieren.</p> <p>Es liegen weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab vor. Dazu zählen beispielsweise die fehlenden konkreten Angaben zum Einsatz von Avelumab sowie die fehlenden Informationen, zu welchem Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie die Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen wurde. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie liegen keine Angaben dazu vor, zu welchem Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters die jeweiligen Ereignisse eingetreten sind. Daher bleibt unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach letzter Dosis der Chemotherapie ein früherer Einsatz einer Erhaltungstherapie mit</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Avelumab möglich gewesen wäre, von dem sie potenziell profitiert hätten.</p> <p>Insgesamt können die Ergebnisse der Studie EV-302 / KN-A39 auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben trotz der beschriebenen Unsicherheiten interpretiert und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Astellas. Fachinformation Padcev™ 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Online verfügbar unter: [Padcev™ 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung](#) [Zugriff: 13.01.2025]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-98>
3. Bristol Myers Squibb®. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Online verfügbar unter: [OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung](#) [Zugriff: 13.01.2025]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin) [online]. 2024 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: [Beschluss](#)

### 5.3 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	17.01.2025
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin - 2024-10-01-D-1107
Stellungnahme von	<i>Merck Healthcare Germany GmbH</i> Waldstraße 3 64431 Weiterstadt

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 2. Januar 2025 wurde die IQWiG Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.</p> <p>Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ist zugelassen zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinbasiert Chemotherapie infrage kommen (1).</p> <p>Merck ist mit Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, zugelassen (2). Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer (pU) bezieht die Merck Healthcare Germany GmbH hiermit Position.</p> <p>In der Nutzenbewertung werden zwei Teilpopulation betrachtet. Als Teilpopulation A Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und für welche der G-BA Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Zum anderen Patienten der Teilpopulation B, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist. Für diese Patienten sieht der G-BA Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie vor.</p> <p>Für beide Teilpopulationen wurden die Ergebnisse der Studie EV-302 als Basis für die Nutzenbewertung verwendet. Bei EV-302 handelt es sich um</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine offene, randomisiert kontrollierte Phase 3 Studie gegenüber alleiniger Chemotherapie im Vergleichsarm.</p> <p>Das IQWiG stellt in der Gesamtschau einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen in der Teilpopulation A und einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen in der Teilpopulation B fest (3).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Patientenrelevanz des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“</b></p> <p>In der vorliegenden IQWiG Nutzenbewertung zu Enfortumab Vedotin wird der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) nicht als patientenrelevanter Endpunkt aufgegriffen. PFS ist definiert als die Zeit der Randomisierung entweder bis zum Tod oder bis zur ersten Dokumentation eines radiologischen Krankheitsfortschritts, welcher auf Basis der RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) beurteilt wird. Ein initialer Progress muss basierend auf den iRECIST-Leitlinien (<i>modified RECIST v1.1 for Immune-based Therapeutics</i>) bestätigt werden (1).</p> <p>Das Erlangen und Erhalten der Krankheitskontrolle ist ein erklärtes Behandlungsziel im Bereich des nicht resezierbaren und metastasierten Urothelkarzinoms (4). Zudem konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom, welche mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelt wurden, eine Korrelation zwischen der PFS Rate nach 6 und 9 Monaten und dem Gesamtüberleben der Patienten besteht (5). Zweifelsohne stellt ein Fortschreiten der Krankheitsaktivität zudem eine starke psychische Belastung und ein erhöhtes Stresslevel für die Betroffenen dar (6). Eine Kontrolle des Tumorwachstums erlaubt</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zudem die Behandlung des Patienten entsprechend anzupassen und zu korrigieren. Aus diesem Grund sprechen wir uns für die Akzeptanz des PFS-Endpunktes als patientenrelevant aus.	

## Literaturverzeichnis

1. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Enfortumab Vedotin (PADCEV) - Modul 4A Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 Jan 15]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8057/2024\\_09\\_20\\_Modul4A\\_Enfortumab\\_Vedotin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8057/2024_09_20_Modul4A_Enfortumab_Vedotin.pdf)
2. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Internet]. [cited 2025 Jan 16]. Available from: <https://fachinfo.de/fi/detail/021697/bavencio-20-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://doi.org/10.60584/A24-98>
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung - Nivolumab (D-1081). 2024.
5. Galsky MD, Krege S, Lin CC, Hahn N, Ecke T, Moshier E, et al. Relationship between 6- and 9-month progression-free survival and overall survival in patients with metastatic urothelial cancer treated with first-line cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* [Internet]. 2013 Aug 15 [cited 2025 Jan 15];119(16):3020–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720197/>
6. Draeger DL, Sievert KD, Hakenberg OW. Psychosocial Distress in Bladder Cancer Stratified by Gender, Age, Treatment, and Tumour Stage. *Urol Int* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Jan 15];101(1):31–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29758554/>

#### 5.4 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	22.01.2025
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin IQWiG-Bericht – Nr. 1910 Projekt: A24-98 Version: 1.0 Stand: 20.12.2024 Veröffentlichung: 02.01.2025
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin nach § 35a SGB V (2024-10-01-D-1107) für die Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.</p> <p>Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Therapie und Therapeutischer Bedarf</b></li></ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Therapie und Therapeutischer Bedarf</b></p> <p>Das Urothelkarzinom ist eine der häufigsten malignen Neoplasien und entsteht aus den Urothelzellen, die das gesamte harnableitende System auskleiden. Unter diesem Begriff werden maligne Erkrankungen der Harnblase, Harnleiter, Harnröhre und des Nierenbeckens zusammengefasst. Männer sind hierbei dreimal häufiger betroffen als Frauen, mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von über 70 Jahren. Über 90 % der Fälle betreffen die Harnblase, wobei das oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinom die häufigste Form ist. Zu den wesentlichen Risiken gehören lokale Rezidive und die Krankheitsprogression zu einem fortgeschritteneren Stadium, wobei vor allem muskelinvasive und metastasierte Tumore Metastasen mit einer schlechten Prognose verbunden sind. Aufgrund des fortgeschrittenen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stadiums stehen kurative Optionen in der Regel nicht mehr zur Verfügung (1, 2).</p> <p>Eine Therapie sollte entsprechend ein effektives klinisches Ansprechen, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens gewährleisten und gleichzeitig die Lebensqualität erhalten. Platin-basierte Therapien waren lange Zeit Eckpfeiler für die Behandlung von nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinomen, aber die geringen 5-Jahres Überlebensraten von nur 46 % – 58 % zeigen, dass es an weiteren effektiven Optionen bedarf (1). Zielgerichtete Wirkstoffe haben in den vergangenen Jahren dabei eine zentrale Rolle eingenommen, da sie eine sowohl höhere Wirksamkeit als auch ein gut handhabbares Sicherheitsprofil aufweisen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom). 2024.
2. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) DKD, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion Version 2.0. 2020.

## 5.5 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin (Padcev®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.24, Zeile 23ff. und Seite I.26, Zeile 18f.	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) leitet in seiner Dossierbewertung A24-98 zu Enfortumab vedotin [1] auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) gezeigten Auswertungen zur Studie EV-302 / KN-A39 für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> ab, dass sich das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizieren ließe, da sich die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der drei vorgelegten Sensitivitätsanalysen hinsichtlich ihres Ausmaßes unterscheiden.</p> <p>Pfizer ist der Ansicht, dass die gezeigten Sensitivitätsanalysen hauptsächlich dazu dienen, die korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der Studie EV-302 / KN-A39 zu demonstrieren, was auch das IQWiG formuliert:</p> <p><i>„Bezogen auf Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU infrage kam, die jedoch Avelumab nicht erhalten haben und verstorben sind, legt der pU 3 Sensitivitätsanalysen vor, um die Konsequenzen der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben bei</i></p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie EV-302 / KN-A39 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorgelegten Sensitivitätsanalysen ist es möglich, die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in der vorliegenden Datenkonstellation zu interpretieren.</p> <p>In der Hauptanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.</p> <p>Auch in den vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 und 3, in denen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre und die ohne Erhaltungstherapie verstorben sind, unterschiedlich berücksichtigt wurden, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt nicht erhalten, wenn von der Maximalannahme ausgegangen wird, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>diesen Patientinnen und Patienten zu adressieren. Diese Analysen werden insgesamt als sachgerecht betrachtet, um diesen Punkt zu adressieren [...].“</i></p> <p>Daher wäre es aus Sicht von Pfizer folgerichtig, den Zusatznutzen zum Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> einzig auf Basis der Hauptanalyse abzuleiten. Aufgrund des in der Hauptanalyse berichteten Hazard Ratio (HR) zum Gesamtüberleben von 0,54 mit einem Konfidenzintervall von [0,40; 0,73] im Vergleich von Enfortumab vedotin zur zVT ist daher das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben laut IQWiG Methodenpapier [2] als „erheblich“ einzustufen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Pfizer schlägt vor, das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> auf Basis der Hauptanalyse abzuleiten.</p>	<p>(Sensitivitätsanalyse 2). Da die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten dieser Annahme (alle Patientinnen und Patienten überleben bis zum Datenschnitt) mit zunehmender Beobachtungsdauer, d. h. für den 2. Datenschnitt im Vergleich zum 1. Datenschnitt, immer weiter abnimmt, stellt dies in der vorliegenden Datensituation einen Zusatznutzen nicht infrage.</p> <p>Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine relevante Verbesserung gewertet. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der 3 vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes. Daher ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben festzustellen, dessen Ausmaß sich insgesamt nicht sicher quantifizieren lässt.</p>

## Literaturverzeichnis

[1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Hrsg.): Dossierbewertung Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab). DOI: 10.60584/A24-98. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8059/2024-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Enfortumab-Vedotin\\_D-1107.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8059/2024-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enfortumab-Vedotin_D-1107.pdf), abgerufen 15.01.2025

[2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Hrsg.): Allgemeine Methoden Version 7.0. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf), abgerufen 15.01.2025

## 5.6 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin / Padcev
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seinem am 02.01.2025 veröffentlichtem Bericht zur Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 zu dem Ergebnis, dass für Patienten in der Fragestellung 1 (für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vorliegt, für Patienten der Fragestellung 2 (für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>MSD begrüßt die Bewertung des IQWiG, sieht <b>aber einen erheblichen Zusatznutzen für beide Subpopulationen</b> (Cisplatin geeignet und Cisplatin ungeeignet). Da die zVT in beiden Subpopulationen adäquat umgesetzt wurde, sind für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens jeweils die Hauptanalysen zum Gesamtüberleben heranzuziehen. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen den erheblichen Zusatznutzen auch für die Subpopulation Cisplatin geeignet.</p> <p>Weitere Details zur IQWiG Nutzenbewertung der Studie EV-302 / KN-A39 sind der Stellungnahme von MSD zum zugehörigen Verfahren (Pembrolizumab - 2024-10-01-D-1103) zu entnehmen.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Enfortumab Vedotin:</p> <p>„Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden der Fragestellung für die Nutzenbewertung 2 Patientengruppen zugrunde gelegt. Diese unterscheiden sich darin, ob die Patientinnen und Patienten Cisplatin geeignet sind oder nicht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>c) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung</u></li><li>d) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung</u></li></ul> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie EV-302 / KN-A39. In dieser offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurden Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie eingeschlossen, die für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind. Die Bewertung basiert auf dem im Stellungnahmeverfahren eingereichten 2. Datenschnitt der Studie EV-302 / KN-A39 vom 08. August 2024</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu a)</p> <p>Für Erwachsene, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, wurde Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Hauptanalyse sowie in den Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.</p> <p>Insgesamt wird die Verlängerung des Gesamtüberlebens als relevante Verbesserung gewertet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes. Daher lässt sich ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben festzustellen, dessen Ausmaß sich insgesamt nicht sicher quantifizieren lässt.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Cisplatin + Gemcitabin.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanten Unterschied.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtbetrachtung liegen positive Effekte auf das Gesamtüberleben, die Morbidität sowie hinsichtlich der Nebenwirkungen vor. Das Ausmaß des Effektes auf das Gesamtüberleben weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird daher für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) festgestellt.</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p>Zu b)</p> <p>Für Erwachsene, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, wurde Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Hauptanalyse sowie in den Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Insgesamt</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine deutliche Verbesserung gewertet.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.</p> <p>Insgesamt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) vorliegt.</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## 5.7 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab/Padcev in Kombination mit Keytruda
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 2. Januar 2025 wurden die Nutzenbewertungen zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin des Herstellers Astellas Pharma Europe B.V in Kombination mit Pembrolizumab (Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1107) veröffentlicht. Die Kombinationstherapie ist zugelassen zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.</p> <p>Johnson &amp; Johnson (J&amp;J) nimmt als Hersteller des Wirkstoffes Erdafitinib Stellung. Erdafitinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die bestimmte genetische Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3, FGFR3) aufweisen und die mindestens eine vorherige Therapielinie mit einem Programmed-Cell-Death-Receptor-1- oder Programmed-Cell-Death-Ligand-1-Inhibitor (PD-1- oder PD-L1-Inhibitor) im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Gemäß nationaler und internationaler Therapieleitlinien des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms wird in der Erstlinienbehandlung derzeit präferiert eine Therapie mit Cisplatin (ggf. in Kombination mit Gemcitabin) eingesetzt, sofern Patienten basierend auf ihrem Allgemeinzustand und ihrer Nierenfunktion für diese geeignet sind. Für Cisplatin-ungeeignete Patienten kann in der Erstlinie in Abhängigkeit von</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeinzustand und Komorbiditäten eine Chemotherapie mit Carboplatin (ggf. in Kombination mit Gemcitabin) eingesetzt werden (1, 2).</p> <p>Nach Platin-basierter Chemotherapie wird in Abhängigkeit des Ansprechens eine PD-(L)1-Immuntherapie als Erhaltungstherapie oder Zweitlinientherapie eingesetzt. Nachdem die Behandlungsmöglichkeiten mit Platin-basierter Chemotherapie und Immuntherapie ausgeschöpft sind bzw. aufgrund von Nicht-Eignung nicht infrage kommen, sieht der Therapiealgorithmus den Einsatz platinfreier Chemotherapien, wie Vinflunin, Taxane oder Enfortumab Vedotin, sowie bei Vorliegen einer entsprechenden FGFR3-Veränderung, eine zielgerichtete Therapie mit Erdafitinib vor (1, 2).</p> <p>Die Studie EV-202/KN-A39 zeigt in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt, dass eine Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab einer platinhaltigen Chemotherapie statistisch signifikant überlegen ist. Bezogen auf die Nutzenbewertung ergeben sich für das Anwendungsgebiet zwei Teilpopulationen. Sowohl bei Patienten, für die eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet ist, als auch bei Patienten, für die eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet ist, zeigt sich der positive Therapieeffekt von Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab gegenüber Carboplatin bzw. Cisplatin und führt im Rahmen der Nutzenbewertung zur Feststellung eines Anhaltspunktes für einen erheblichen bzw. nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ergebnisse zu Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab sind zukünftig auch bei der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapien im Therapiegebiet zu berücksichtigen. Aufgrund der festgestellten Überlegenheit gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie und dem darin begründeten Zusatznutzen kann festgehalten werden, dass die Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab mit der erteilten Zulassung die neue Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung darstellt.</p> <p>Folglich ergeben sich Konsequenzen für die Therapiesequenz in der anschließenden Therapielinien. Bislang wurde die Monotherapie mit Enfortumab Vedotin in der Drittlinientherapie nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einer PD-(L)1-Immuntherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Nun wird standardmäßig Enfortumab Vedotin in Kombination mit einer PD-1-Immuntherapie in der ersten Linie verabreicht. Die unterlegene platinhaltige Chemotherapie rückt daher voraussichtlich bei entsprechender Eignung in die zweite Linie. Bei Platin-ungeeigneten Patienten stellen weiterhin hier die platinfreien Chemotherapien, Taxane und Vinflunin, die Alternative dar. Auch in der Drittlinientherapie kann nicht länger die Monotherapie mit Enfortumab Vedotin als alleiniger Therapiestandard erachtet werden, da davon ausgegangen werden muss, dass ein Großteil der Patienten aufgrund der neu erfolgten Zulassung und der eindeutigen Ergebnislage den Wirkstoff bereits in der Erstlinie erhalten hat. Es liegt keine Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer erneuten Gabe von Enfortumab Vedotin vor.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zudem ist zu beachten, dass unter einer Kombination aus Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, bei gut 65% eine periphere Neuropathie (SMQ, UE) als charakteristische unerwünschte Ereignisse beobachtet wurden, welche entsprechend eine platinbasierte Folgetherapie kontraindizieren. Somit erscheint es zumindest für einen Teil der Patienten unklar, ob eine platinbasierte-Zweitlinientherapie tatsächlich erfolgen kann. Andere platinfreie Chemotherapien, wie Taxane und Vinflunin, müssen folglich als Teil der Standardtherapie und somit auch als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet vorbehandelter Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom berücksichtigt werden.</p>	
<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie in der vorliegenden Nutzenbewertung wurde eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie vom G-BA bestimmt. Hierbei ist anzumerken, dass zum Start der pivotalen Studie EV-302 im März 2020 eine Erhaltungstherapie mit Avelumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet (noch) nicht zugelassen war. Die Zulassung von Avelumab als Erhaltungstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte im Juni 2020 für die USA und im Januar 2021 für Europa.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Sensitivitätsanalysen herangezogen, um dem Umstand einer Veränderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie während der laufenden pivotalen Studie zu begegnen. J&amp;J hält es für sehr relevant, dass Möglichkeiten genutzt</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden, um auch vor dem Hintergrund eines sich verändernden Therapiestandards die Evidenz für die Nutzenbewertung nutzbar zu machen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

1. European Association of Urology. *EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer*. 2024 [abgerufen am: 22.10.2024]. Verfügbar unter: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>.
2. European Association of Urology. *EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan. EAU Guidelines Office, Arnhem. ISBN 978-94-92671-19-6. 2023.

## 5.8 Stellungnahme des vfa

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin (Padcev)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2025 eine Nutzenbewertung zu Enfortumab Vedotin (Padcev) von Astellas Pharma Europe B.V veröffentlicht.</p> <p>Enfortumab Vedotin ist zugelassen als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt. Der G-BA unterteilt in Patient:innen, für die eine Cisplatin-basierte Therapie A) geeignet ist; und B) nicht geeignet ist. Für Patientengruppe A) legt der G-BA Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest; für B) Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind). Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientengruppe A) sowie einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Patientengruppe B). Dies entspricht nicht der Einschätzung des Herstellers, welcher für beide Patientengruppen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Der erhebliche Zusatznutzen wird mit Vorteilen unter anderen in den Endpunkten Gesamtüberleben sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität begründet.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht</b></p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).</p>	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

## 5.9 Stellungnahme DGHO, DGU

Datum	23. Januar 2025
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Urologie DGU

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin (Padcev®) in Kombination mit Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren zum fortgeschrittenen Urothelkarzinom. Die Kombination ist zugelassen zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulation</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Für Cisplatin-haltige Therapie geeignet</td> <td>Cisplatin + Gemcitabin</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>Für Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet</td> <td>Carboplatin + Gemcitabin</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>erheblich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der G-BA hat zwei Subgruppen für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Separation auf der Basis der Eignung für eine Cisplatin-Therapie ist angemessen und entspricht der Versorgung.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie EV-301.</li> </ul>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulation	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Für Cisplatin-haltige Therapie geeignet	Cisplatin + Gemcitabin	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	Für Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet	Carboplatin + Gemcitabin	erheblich	Hinweis	erheblich	Anhaltspunkt	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																									
Subpopulation	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																								
Für Cisplatin-haltige Therapie geeignet	Cisplatin + Gemcitabin	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																								
Für Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet	Carboplatin + Gemcitabin	erheblich	Hinweis	erheblich	Anhaltspunkt																								

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab führte gegenüber Chemotherapie (Cisplatin / Gemcitabin oder Carboplatin / Gemcitabin) zur statistisch signifikanten Erhöhung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Das Ausmaß der Effekte war höher in der Kohorte der Pat., die nicht für eine Cisplatin geeignet waren.</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten im Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab-Arm seltener als im Chemotherapie-Arm auf. Besondere Beachtung unter Enfortumab Vedotin erfordern kutane Reaktionen, Diarrhoe, periphere sensorische Neuropathie und Hyperglykämie. Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab höher als unter Chemotherapie.</li> <li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 bei Arzneimitteln mit nicht-kurativem Therapieanspruch erhält Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch): 4</li> </ul> <p>Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab ist aktuell die wirksamste Erstlinientherapie für Pat. mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Urothelkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. Männer sind dreimal öfter als Frauen betroffen, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Man unterscheidet zwischen den Urothelkarzinomen des unteren und des oberen Harntrakts. Die häufigste Manifestationsform ist das oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase. Risiken sind lokale Rezidive und die Entwicklung eines höheren Stadiums. Beim muskelinvasiven lokalisierten Urothelkarzinom der Harnblase ist die Behandlung multimodal mit optimaler Pat.-orientierter Zystektomie und der Option einer perioperativen Systemtherapie oder trimodalen Therapie. Bei resektablen muskelinvasiven</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Urothelkarzinomen ergibt sich als neue Option eine postoperative Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren [1-3].</p> <p>Bei metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie indiziert. Der Standard hat sich aktuell geändert.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Bisheriger Standard in der Erstlinientherapie des Urothelkarzinoms der Harnblase im nicht resektablen, fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium war die Platin-basierte Chemotherapie, präferenziell die die Kombination von Cisplatin mit Gemcitabin. Ein relevanter Anteil der (in der Regel älteren) Pat. ist in der Praxis nicht Cisplatintherapie-fähig. Kontraindikationen gegen Cisplatin sind in Leitlinien publiziert.</p> <p>Eine hohe Wirksamkeit beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom haben die Checkpoint-Inhibitoren (CPI). Avelumab wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer Platin-basierten Chemotherapie progressionsfrei sind. Nivolumab ist zugelassen in Kombination mit Cisplatin / Gemcitabin zur Erstlinientherapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom.</p> <p>Enfortumab Vedotin gehört zur Substanzklasse der zytotoxischen Antikörperkonjugate. Es besteht aus einem vollständig humanen Antikörper gegen das Oberflächenprotein Nectin-4. Nectin-4 ist ein Adhäsionsmolekül, das auf unterschiedlichen Tumorzellen hoch exprimiert wird, auch auf Zellen des Urothelkarzinoms. Enfortumab ist durch einen stabiler Linker mit der zytotoxischen Substanz Vedotin (Monomethyl Auristatin E, MME) verbunden.</p> <p>Daten zum Einsatz von Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Tabelle 2: Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms</b>							
Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> HR <sup>3</sup>	PFÜ <sup>4</sup> HR <sup>3</sup>	ÜL <sup>5</sup> HR <sup>3</sup>
EV-302 [4]	nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom, Erstlinie	Platinhaltige Chemotherapie + Gemcitabin	Enfortumab Vedotin	886	44,4 vs 67,7 p < 0,0001	6,3 vs 12,5 <sup>6</sup> 0,45 <sup>7</sup> p < 0,001	16,1 vs 31,5 0,47 p < 0,001
	nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom, Erstlinie, für Cisplatin geeignet	Cisplatin + Gemcitabin	Enfortumab Vedotin	482	51,7 vs 70,4 p < 0,0001	6,5 vs 12,8 0,48 p < 0,0001	18,4 vs 31,5 0,535 p < 0,0001
	nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom, Erstlinie, für Cisplatin nicht geeignet	Carboplatin + Gemcitabin	Enfortumab Vedotin	404	35,1 vs 62,9 p < 0,0001	6,1 vs 10,6 0,421 <sup>7</sup> p < 0,0001	12,9 vs n.e. 0,407 p < 0,0001
<sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;							

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Enfortumab Vedotin</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, differenziert nach der Eignung für die Gabe von Cis- oder Carboplatin. Wir stimmen dieser Festlegung zu.</p> <p>Die ebenfalls in dieser Indikation zugelassene Kombination von Nivolumab mit Cisplatin / Gemcitabin [5] halten wir nicht für eine geeignete ZVT.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie EV-302 zum Vergleich von Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab versus platinhaltige Chemotherapie plus Gemcitabin. Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt.</p> <p>Der primäre Datenschnitt erfolgte am 8. August 2023.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab signifikant verlängert, sowohl in der Cisplatin- (HR 0,48) als auch in der Carboplatin-Kohorte (HR 0,421). Der größere Unterschied in der Carboplatin-Kohorte ist vor allem durch die kürzere, mittlere Überlebenszeit im Kontrollarm bedingt.</p>	<p><b><u>Zu Patientengruppe a)</u></b></p> <p><b><u>Mortalität</u></b></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie EV-302 / KN-A39 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorgelegten Sensitivitätsanalysen ist es möglich, die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in der vorliegenden Datenkonstellation zu interpretieren.</p> <p>In der Hauptanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.</p> <p>Auch in den vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 und 3, in denen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre und die ohne Erhaltungstherapie verstorben sind, unterschiedlich berücksichtigt wurden, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt nicht erhalten, wenn von der Maximalannahme ausgegangen wird, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten (Sensitivitätsanalyse 2). Da die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten dieser Annahme (alle Patientinnen und Patienten überleben bis zum Datenschnitt) mit zunehmender Beobachtungsdauer, d. h. für den 2. Datenschnitt im Vergleich zum 1. Datenschnitt, immer weiter abnimmt, stellt dies in der vorliegenden Datensituation einen Zusatznutzen nicht infrage.</p> <p>Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine relevante Verbesserung gewertet. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der 3 vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes. Daher ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben festzustellen, dessen Ausmaß sich insgesamt nicht sicher quantifizieren lässt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><b><u>Zu Patientengruppe b)</u></b></p> <p><b><u>Mortalität</u></b></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie EV-302 / KN-A39 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorgelegten Sensitivitätsanalysen ist es möglich, die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in der vorliegenden Datenkonstellation zu interpretieren.</p> <p>In der Hauptanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.</p> <p>Auch in den 3 vorgelegten Sensitivitätsanalysen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt auch in der Sensitivitätsanalyse 2 erhalten, die von der Maximalannahme ausgeht, dass alle diese</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten.</p> <p>Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine deutliche Verbesserung gewertet.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der beiden koprimären Endpunkte der Zulassungsstudie. Auch zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl in der Cisplatin- (HR 0,535) als auch in der Carboplatin-Kohorte (HR 0,407).</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie EV-302 / KN-A39 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt, ausgewertet gemäß RECIST- (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1) Kriterien Version 1.1. durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee.</p> <p>Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ist das PFS im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin bzw. Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) statistisch signifikant verlängert.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Ansprechrate wurde durch Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab um etwa 50% gesteigert, sowohl in der Cisplatin- als auch in der Carboplatin-Kohorte. Die Ansprechrate war wiederum am niedrigsten im Kontrollarm der Carboplatin-Kohorte.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst, dazu wurden BPI-SF und EQ-5D VAS eingesetzt. Hier zeigte sich in den Funktionsskalen zum globalen Gesundheitszustand und zu den krankheitsbezogenen Parametern kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Unterschiede sind z. B. bei Übelkeit/Erbrechen oder bei Obstipation sind vermutlich durch Nebenwirkungen der Therapie oder Begleitmedikation zurückzuführen. Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik war vergleichbar, trotz der signifikanten Unterschiede in der progressionsfreien Überlebenszeit.</p>	<p>Hinsichtlich der der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Cisplatin + Gemcitabin bzw. Carboplatin + Gemcitabin.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanten Unterschied.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten seltener im Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab- als im Chemotherapie-Arm auf, <b>55,9%</b> vs <b>69,5%</b>. Enfortumab Vedotin-assoziierte Nebenwirkungen von besonderem Interesse sind Hautreaktionen, eine periphere sensorische Neuropathie und Hyperglykämie. Pembrolizumab-assoziierte Nebenwirkungen von besonderem Interesse sind Autoimmunreaktionen, am häufigsten von Haut und Schilddrüse, aber auch Pneumonitis und Hepatitis. Publierte Daten aus der Gesamtstudienpopulation sind in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p><b>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus der Zulassungsstudie [4]</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Adverse Event</th> <th colspan="2">Enfortumab Vedotin- Pembrolizumab(N = 440)</th> <th colspan="2">Chemotherapy(N = 433)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade ≥3</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade ≥3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="4" style="text-align: center;"><i>Number of patients (percent)</i></td> </tr> <tr> <td>Any adverse event</td> <td>427 (97.0)</td> <td>246 (55.9)</td> <td>414 (95.6)</td> <td>301 (69.5)</td> </tr> <tr> <td>Peripheral sensory neuropathy</td> <td>220 (50.0)</td> <td>16 (3.6)</td> <td>43 (9.9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pruritus</td> <td>175 (39.8)</td> <td>5 (1.1)</td> <td>21 (4.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Alopecia</td> <td>146 (33.2)</td> <td>2 (0.5)</td> <td>34 (7.9)</td> <td>1 (0.2)</td> </tr> </tbody> </table>	Adverse Event	Enfortumab Vedotin- Pembrolizumab(N = 440)		Chemotherapy(N = 433)		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3		<i>Number of patients (percent)</i>				Any adverse event	427 (97.0)	246 (55.9)	414 (95.6)	301 (69.5)	Peripheral sensory neuropathy	220 (50.0)	16 (3.6)	43 (9.9)	0	Pruritus	175 (39.8)	5 (1.1)	21 (4.8)	0	Alopecia	146 (33.2)	2 (0.5)	34 (7.9)	1 (0.2)	<p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.</p>
Adverse Event	Enfortumab Vedotin- Pembrolizumab(N = 440)		Chemotherapy(N = 433)																																	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3																																
	<i>Number of patients (percent)</i>																																			
Any adverse event	427 (97.0)	246 (55.9)	414 (95.6)	301 (69.5)																																
Peripheral sensory neuropathy	220 (50.0)	16 (3.6)	43 (9.9)	0																																
Pruritus	175 (39.8)	5 (1.1)	21 (4.8)	0																																
Alopecia	146 (33.2)	2 (0.5)	34 (7.9)	1 (0.2)																																

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																							
	<table border="0"> <tr> <td>Maculopapular rash</td> <td>144 (32.7)</td> <td>34 (7.7)</td> <td>14 (3.2)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>129 (29.3)</td> <td>13 (3.0)</td> <td>156 (36.0)</td> <td>18 (4.2)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>121 (27.5)</td> <td>16 (3.6)</td> <td>48 (11.1)</td> <td>3 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>118 (26.8)</td> <td>5 (1.1)</td> <td>98 (22.6)</td> <td>6 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>89 (20.2)</td> <td>5 (1.1)</td> <td>168 (38.8)</td> <td>12 (2.8)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>61 (13.9)</td> <td>15 (3.4)</td> <td>245 (56.6)</td> <td>136 (31.4)</td> </tr> <tr> <td>Hyperglycemia</td> <td>48 (10.9)</td> <td>22 (5.0)</td> <td>3 (0.7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>40 (9.1)</td> <td>21 (4.8)</td> <td>180 (41.6)</td> <td>130 (30.0)</td> </tr> <tr> <td>Neutrophil count decreased</td> <td>16 (3.6)</td> <td>11 (2.5)</td> <td>54 (12.5)</td> <td>39 (9.0)</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>15 (3.4)</td> <td>2 (0.5)</td> <td>148 (34.2)</td> <td>84 (19.4)</td> </tr> <tr> <td>Platelet count decreased</td> <td>3 (0.7)</td> <td>0</td> <td>63 (14.5)</td> <td>28 (6.5)</td> </tr> </table> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab höher als unter Chemotherapie, <b>29,5</b> vs <b>21,4</b>%. Häufigste Ursache für Therapieabbrüche unter Enfortumab Vedotin war die Neuropathie.</p>	Maculopapular rash	144 (32.7)	34 (7.7)	14 (3.2)	0	Fatigue	129 (29.3)	13 (3.0)	156 (36.0)	18 (4.2)	Diarrhea	121 (27.5)	16 (3.6)	48 (11.1)	3 (0.7)	Decreased appetite	118 (26.8)	5 (1.1)	98 (22.6)	6 (1.4)	Nausea	89 (20.2)	5 (1.1)	168 (38.8)	12 (2.8)	Anemia	61 (13.9)	15 (3.4)	245 (56.6)	136 (31.4)	Hyperglycemia	48 (10.9)	22 (5.0)	3 (0.7)	0	Neutropenia	40 (9.1)	21 (4.8)	180 (41.6)	130 (30.0)	Neutrophil count decreased	16 (3.6)	11 (2.5)	54 (12.5)	39 (9.0)	Thrombocytopenia	15 (3.4)	2 (0.5)	148 (34.2)	84 (19.4)	Platelet count decreased	3 (0.7)	0	63 (14.5)	28 (6.5)	
Maculopapular rash	144 (32.7)	34 (7.7)	14 (3.2)	0																																																					
Fatigue	129 (29.3)	13 (3.0)	156 (36.0)	18 (4.2)																																																					
Diarrhea	121 (27.5)	16 (3.6)	48 (11.1)	3 (0.7)																																																					
Decreased appetite	118 (26.8)	5 (1.1)	98 (22.6)	6 (1.4)																																																					
Nausea	89 (20.2)	5 (1.1)	168 (38.8)	12 (2.8)																																																					
Anemia	61 (13.9)	15 (3.4)	245 (56.6)	136 (31.4)																																																					
Hyperglycemia	48 (10.9)	22 (5.0)	3 (0.7)	0																																																					
Neutropenia	40 (9.1)	21 (4.8)	180 (41.6)	130 (30.0)																																																					
Neutrophil count decreased	16 (3.6)	11 (2.5)	54 (12.5)	39 (9.0)																																																					
Thrombocytopenia	15 (3.4)	2 (0.5)	148 (34.2)	84 (19.4)																																																					
Platelet count decreased	3 (0.7)	0	63 (14.5)	28 (6.5)																																																					

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. In der Population der für eine Cisplatin geeigneten Pat. wird ein ‚nicht quantifizierbarer‘ Zusatznutzen berechnet/vorgeschlagen. Das ist angesichts einer Verlängerung der mittleren Überlebenszeit um &gt;1 Jahr und einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen nicht nachvollziehbar.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die Therapie in nicht-kurativer Intention eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab: 4</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6. Kombinationstherapie</b></p> <p>Enfortumab Vedotin wird in Kombination mit Pembrolizumab eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>7. Diskussion</b></p> <p>Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom haben eine ungünstige Prognose. Hier besteht weiterhin ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf. Immuncheckpoint-Inhibitoren sind eines der wirksamen Instrumente. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:</p> <p><u>Ausmaß des Effektes</u></p> <p>Die Kombination von Enfortumab Vedotin mit Pembrolizumab führte in der Studie EV-302 zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als 12 Monate. Diese positiven Effekte wurden sowohl in der Kohorte der Cisplatin-geeigneten als auch in der Kohorte der Cisplatin-ungeeigneten und in der Studie mit Carboplatin behandelten Pat. erzielt. Das Ausmaß des Effektes übertrifft die Ergebnisse anderer Studien, auch die Ergebnisse von CheckMate-901 mit der Kombination Cisplatin / Gemcitabin + Nivolumab [5].</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Enfortumab Vedotin:</p> <p>„Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden der Fragestellung für die Nutzenbewertung 2 Patientengruppen zugrunde gelegt. Diese unterscheiden sich darin, ob die Patientinnen und Patienten Cisplatin geeignet sind oder nicht:</p> <p>e) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum der Immuncheckpoint-Inhibitoren ist inzwischen hinlänglich bekannt. Das Nebenwirkungsspektrum von Enfortumab Vedotin ist substanzspezifisch. Es beinhaltet vor allem die aus anderen Konjugaten bekannten Nebenwirkungen von Vedotin, siehe Brentuximab Vedotin und Polatuzumab Vedotin. Am stärksten belastend ist die sensorische Neuropathie, die zunächst zur Dosisreduktion, bei Progredienz auch zum Absetzen der Therapie zwingen kann. Sie war auch der relativ häufigste Grund für Therapieabbrüche in EV-302.</p> <p>Als Nebenwirkung des Antikörpers ist eine früh auftretende Diarrhoe belastend. Sie ist mit konventionellen Maßnahmen gut zu beherrschen, und erreicht nur selten den Grad 3. Die Hyperglykämie muss insbesondere bei Pat. mit Vorerkrankung eines Diabetes mellitus sorgfältig beobachtet werden.</p> <p>Auch Hauttoxizitäten wie ein makulopapulöser Ausschlag waren als häufige Nebenwirkung unter Enfortumab Vedotin bei 32,7% der Pat. Hier besteht auch ein Risiko für schwere Nebenwirkungen, so dass ein regelhaftes Monitoring und konsequentes Nebenwirkungsmanagement erforderlich sind.</p> <p>Diese Kombination aus einem Antikörperkonjugat mit einem CPI ist aktuell die wirksamste Erstlinientherapie für Pat. mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom.</p>	<p><u>Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung</u></p> <p>f) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie EV-302 / KN-A39. In dieser offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurden Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie eingeschlossen, die für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind. Die Bewertung basiert auf dem im Stellungnahmeverfahren eingereichten 2. Datenschnitt der Studie EV-302 / KN-A39 vom 08. August 2024</p> <p>Zu a)</p> <p>Für Erwachsene, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, wurde Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ggf. gefolgt von einer</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Avelumab-Erhaltungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Hauptanalyse sowie in den Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.</p> <p>Insgesamt wird die Verlängerung des Gesamtüberlebens als relevante Verbesserung gewertet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes. Daher lässt sich ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben festzustellen, dessen Ausmaß sich insgesamt nicht sicher quantifizieren lässt.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Cisplatin + Gemcitabin.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanten Unterschied.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegen positive Effekte auf das Gesamtüberleben, die Morbidität sowie hinsichtlich der Nebenwirkungen vor. Das Ausmaß des Effektes auf das Gesamtüberleben weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird daher für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) festgestellt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p>Zu b)</p> <p>Für Erwachsene, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, wurde Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Hauptanalyse sowie in den Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine deutliche Verbesserung gewertet.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinsichtlich der der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanten Unterschied.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.</p> <p>Insgesamt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) vorliegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

## Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL; in Überarbeitung, Konsultationsfassung 8/2024 publiziert <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>
2. Powles T, Bellmunt J, Comperat E et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33:244-258, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.11.012](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012)
3. De Wit M et al., Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), November 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. Powles T, Valderrama BP, Gupta S et al.: Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med* 390:875-888, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2312117](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312117)
5. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T et al; CheckMate 901 Trial Investigators. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 389:1778-1789, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2309863](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309863).
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

## Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

## **Enfortumab Vedotin (D-1107) und Pembrolizumab (D-1103)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Februar 2025

von 11:32 Uhr bis 12:36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Frau Yah

Frau Dogan

Herr Dornstauder

Herr Dr. Felder

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Sahakyan

Frau Grüninger

Frau Dr. Wieland-Schulz

Frau Frénoy

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)**:

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. von Amsberg

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Frau Dr. Reinart

Frau Bauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Dr. Aga-Barfknecht

Frau Dr. Trescher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH**:

Frau Dr. Osowski

Frau Cremer

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

Herr Dr. Grötzinger

Frau Hofmann-Xu

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Herr Dr. Sindern

Frau Schulat

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:32 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, Anhörungsmontag. Wir sind sogar noch einigermaßen in der Zeit, nur zwei Minuten zu spät. Wir kommen jetzt zur Anhörung zum Dossier-1107, Enfortumab Vedotin, und zusätzlich zum Dossier-1103, Pembrolizumab. Hier ist die Indikation in Kurzform das Urothelkarzinom in der ersten Linie.

Wir haben zu dem ersten Verfahren D-1107 Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Astellas Pharma GmbH, von weiteren pharmazeutischen Unternehmen BeiGene Germany, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Merck Healthcare Germany, MSD Sharp & Dohme und Pfizer Pharma, als Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Im zweiten Verfahren, also nur zu Pembrolizumab, haben wir Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme, von BeiGene Germany, Bristol-Myers Squibb, Merck Healthcare Germany, Pfizer Pharma und als Fachgesellschaften wieder von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutschen Gesellschaft für Urologie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Danach treten wir in die Anhörung ein. Für den pharmazeutischen Unternehmer Astellas Pharma müssten anwesend sein Frau Yah, Frau Dogan, Herr Dornstauder und Herr Dr. Felder, für den zweiten pU MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Sahakyan, Frau Grüniger, Frau Dr. Wieland-Schulz und Frau Frénoy, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. von Amsberg und Herr Professor Dr. Wörmann, für BeiGene Germany Frau Dr. Reinart

(Frau Bauer, BeiGene: Ich darf Frau Dr. Reinart entschuldigen.)

und Frau Bauer, für Pfizer Pharma Frau Dr. Aga-Barfknecht und Frau Dr. Trescher, für Merck Healthcare Germany Frau Dr. Osowski und Frau Cremer, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Grötzinger und Frau Hofmann-Xu, für Janssen-Cilag Herr Dr. Sindern und Frau Schulat sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Mein Vorschlag ist, dass wir zunächst mit der Dosierbewertung zu Enfortumab Vedotin beginnen. Hier sind, glaube ich, die schwerpunktmäßigen Diskussionen zu führen. Wenn wir damit durch wären, könnten wir uns mit Pembrolizumab beschäftigen, damit das nicht so durcheinander geht. Hier haben wir wahrscheinlich nur über die Patientengruppe C etwas intensiver zu sprechen. Deshalb beginne ich mit dem pU von Enfortumab Vedotin und frage: Wer möchte von Astellas mit der Einführung beginnen? – Herr Felder, bitte.

**Herr Dr. Felder (Astellas):** Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte zur heutigen Anhörung. Bevor ich zum inhaltlichen Teil übergehe, möchte ich gerne kurz unser Anhörungsteam vorstellen. Frau Alina Yah ist federführend für die Erstellung des Nutzendossiers verantwortlich. Frau Medine Dogan ist für die medizinische Fragestellung sowie mein Kollege, Herr Dornstauder, für methodische und statistische Themen hier. Mein Name ist Stephan Felder, und ich leite die Abteilung Value & HTA.

Im Fokus der heutigen Anhörung steht das neue Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin, das in Kombination mit Pembrolizumab nun auch zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit Platineignung beim Urothelkarzinom zugelassen ist. Die erzielten Studienresultate haben buchstäblich einen Paradigmenwechsel im Anwendungsgebiet eingeleitet, sodass sich die Kombination bereits vor der Zulassung in allen relevanten Leitlinien als Therapiestandard

etabliert hat. Im Editorial des „New England Journal of Medicine“ werden die historisch einmaligen Ergebnisse auf der Basis der Studie EV-302 als Sprunginnovation gewertet, was in dieser Form alles andere als alltäglich ist.

Bis ins Jahr 2024 war trotz zahlreicher Entwicklungsprogramme mit neuen Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen die platinhaltige Chemotherapie als der bisherige Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung des Urothelkarzinoms anzusehen. Die mediane Überlebensdauer war unter den Erstlinientherapien mit etwa 14 Monaten für Cisplatin bzw. 9 Monate für Carboplatin für die letzten Dekaden wie in Stein gemeißelt. Unter Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab sehen wir nun erstmalig noch nie dagewesene Effekte. Ich möchte Ihnen hierzu gerne die Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt nennen, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar waren, wir aber nun mit der Stellungnahme eingereicht haben:

Diese Erkenntnisse bekräftigen eindrucksvoll den Stellenwert von Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab. Wir sprechen nunmehr von einem medianen Gesamtüberleben von 36,7 Monaten in der Cisplatin- und 25,6 Monaten in der Carboplatin-Population. In der Studie EV-302 entsprach dies jeweils einer Verdopplung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Lassen Sie mich dies bitte noch einmal einordnen: Wir sprechen von einer Verlängerung des medianen Überlebens von eineinhalb Jahren, 18,3 Monate, in der Cisplatin- bzw. mehr als 12 Monaten, 12,7 Monate, in der Carboplatin-Population. Somit ergab sich im Vergleich zum primären Datenschnitt noch einmal eine weitere Verbesserung der Überlebenszeit bei einer gleichzeitigen Halbierung des Sterberisikos.

Die Vorteile der Therapie sind aber nicht nur auf das Gesamtüberleben beschränkt, sondern zeigen sich auch in den anderen Endpunktkategorien, wie zum Beispiel der Morbidität. So erreichen unter Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab nicht nur deutlich mehr Patienten ein Ansprechen auf die Therapie, auch hier sprechen wir von einer Verdopplung der Ansprechraten, sondern das Ansprechen ist mit etwa knapp zwei Jahren im Median in beiden Populationen deutlich nachhaltiger, was sich gleichzeitig im eingangs erwähnten Gesamtüberleben widerspiegelt.

Vor dem Hintergrund der Aggressivität des Urothelkarzinoms ist dieser Zugewinn an Ansprechen und langfristiger Krankheitskontrolle essenziell, da die Patienten nach Verlust der Krankheitskontrolle bekanntermaßen schnell versterben. Anhand dieser Datenbasis empfiehlt auch das IQWiG in beiden Teilpopulationen einen Zusatznutzen. Während für die Cisplatin-Population keine Quantifizierung vorgenommen wurde, liegt das Zusatznutzenausmaß für die Carboplatin-Population in dieser Indikation erstmalig bei erheblich, wozu das IQWiG in der Pressemitteilung Stellung bezogen hat.

Abweichend zu dieser Einschätzung sehen wir jedoch gleichermaßen in der Cisplatin-Population einen erheblichen Zusatznutzen, den ich nachfolgend kurz erläutern möchte: Die Hauptanalysen zeigen zu beiden Datenschnitten einen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben und das mit ausgeprägten Effektstärken. Die weiterhin durchgeführten Sensitivitätsanalysen und Kippunktanalysen dienen in erster Linie dem Nachweis der Robustheit in diesem dynamischen Therapieumfeld. Das haben sie auch unabhängig von der Teilpopulation und dem Datenschnitt, auch unter Maximalannahme eindrucksvoll verdeutlicht.

Die Maximalannahme, dass alle Patienten die Avelumab nicht erhalten haben, als überlebt gewertet wurden, möchte ich in diesem Zusammenhang in den Kontext setzen. Es ist insgesamt als sehr unwahrscheinlich einzustufen, dass alle Patienten bei Erhalt von Avelumab allesamt überlebt hätten, insbesondere vor dem Hintergrund der längeren Beobachtungsdauer zum zweiten Datenschnitt. Wir sprechen hier von einer zusätzlichen Beobachtungsdauer von einem Jahr. Aber auch unter dieser Maximalannahme beträgt der Vorteil im Median-Gesamtüberleben weiterhin robuste 8,1 Monate gegenüber Cisplatin bzw.

9,7 Monate gegenüber Carboplatin zum zweiten Datenschnitt. Demnach weisen alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen darauf hin, dass der erhebliche Vorteil der Hauptanalyse unter Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab nicht infrage zu stellen ist.

Abschließend möchte ich noch einmal zusammenfassen: Die Kombination aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab wird als Meilenstein in der Behandlung des Urothelkarzinoms gewertet. Die bis dato noch nie dagewesenen Effekte einer Halbierung des Mortalitätsrisikos, der Verdoppelung der Überlebenszeit, einer medianen Überlebenszeit von 36,7 bzw. 25,6 Monaten sowie einer langfristigen Krankheitskontrolle haben diese Kombination umgehend als neuen Therapiestandard etabliert.

Die weiteren positiven Effekte in den Dimensionen der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zeigen sich konsistent über beide Datenschnitte. Weiterhin hat jede einzelne Analyse, seien es die Sensitivitätsanalysen oder Kippunktanalysen, die Robustheit des erheblichen Vorteils der Hauptanalyse selbst unter Maximalannahmen untermauert. Folglich ist vor dem Hintergrund der Einstufung als Sprunginnovation und unabhängig von der Betrachtungsweise des umfangreichen Evidenzpaketes für beide Teilpopulationen ein erheblicher Zusatznutzen mit einer hohen Aussagesicherheit abzuleiten. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die gemeinsame Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Felder. – Ich frage in Richtung MSD: Möchten Sie an der Stelle auch einführen? Das wäre vielleicht vernünftig. Danach machen wir zuerst den Fragenkomplex zu dem gerade eingeführten Wirkstoff, und anschließend stellen wir die zwei, drei Fragen zu Pembrolizumab. Ich glaube, es gehört zusammen, weil wir die Kombination Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab haben, auch wenn die Fragestellungen ein wenig auseinandergehen. Frau Frénoy, bitte.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir werden das so machen. Ich kann gerne von unserer Seite her einleiten. Wir werden in vielen Dingen das Gleiche wiederholen. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank von unserer Seite, dass wir uns hier vorstellen und einleiten dürfen. Wir möchten auch unser Team vorstellen, und ich übergebe an meine Kolleginnen.

**Frau Dr. Sahakyan (MSD):** Mein Name ist Narine Sahakyan von Market Access. Ich bin zuständig für das Anwendungsgebiet Urothelkarzinom.

**Frau Grüninger (MSD):** Mein Name ist Miriam Grüninger von der Abteilung HTA.

**Frau Dr. Wieland-Schulz (MSD):** Mein Name ist der Elfriede Wieland-Schulz. Ich bin Medical Advisor für das Urothelkarzinom in unserem Haus.

**Frau Frénoy (MSD):** Ich bin Edith Frénoy und koordiniere unser Team heute. Bevor ich einleite, ein kurzer Kommentar: Sie haben erläutert, Professor Hecken, es handelt sich um eine Kombinationstherapie, und wir haben zwei Anhörungen in einem Meeting. Wir wollen betonen, dass wir unsere Dossiers parallel vorbereitet haben. Wir zwei Unternehmen konnten uns aus rechtlichen Gründen nicht absprechen. Dementsprechend können wir nur zu unserem Dossier und unserer Stellungnahme Fragen beantworten, und wie gesagt wird sich das eine oder andere wiederholen, weil wir uns nicht abgesprochen haben.

Zum Verfahren an sich: Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin ist als Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms zugelassen. Das hat der Kollege von Astellas schon eingeleitet. In meinem Eingangsstatement möchte ich auf drei Punkte eingehen. Zuerst möchte ich auf das Krankheitsbild des Urothelkarzinoms eingehen. Zweitens möchte ich erläutern, warum aus unserer Sicht die eingereichten Daten in ihrer Gänze für die Nutzenbewertung geeignet sind. Dabei werde ich auf einige Kritikpunkte des IQWiG eingehen. Drittens möchte ich die herausragenden Daten der Studie KEYNOTE-A39 bzw. EV-302 skizzieren.

Zum Thema Urothelkarzinom: Wir haben gerade vom Kollegen gehört, dass es ein aggressiver Tumor mit schlechter Prognose für die Betroffenen ist. Vor der Einführung wirksamer Chemotherapien lag die mediane Überlebenszeit bei nur drei bis sechs Monaten. Heute steht den Patienten eine Kombination aus Platin und Gemcitabin in der Erstlinientherapie zur Verfügung. Zudem ist Avelumab inzwischen als Erstlinienerhaltungstherapie zugelassen, aber nur bei einigen Patientinnen und Patienten, und zwar denjenigen, die nach Chemotherapie progressionsfrei sind. Das bedeutet, dass viele Patientinnen und Patienten von diesen Optionen ausgeschlossen bleiben, und es besteht somit weiterhin ein hoher Bedarf an Erstlinienbehandlungsoptionen, die ohne Einschränkungen für alle Patienten verfügbar sind.

Mit der Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin wird dieser therapeutische Bedarf gedeckt. Das sieht auch das IQWiG so; denn es stellt einen Zusatznutzen unabhängig davon fest, ob der Patient für eine cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie geeignet ist.

Somit komme ich zu meinem zweiten Themenblock, der IQWiG-Nutzenbewertung. Das IQWiG kritisiert, dass es in unserem Dossier unklar bleibt, inwiefern die zweckmäßige Vergleichstherapie, insbesondere die Erhaltungstherapie mit Avelumab, umgesetzt wurde. Hier möchten wir erläutern: Der Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Studie KEYNOTE-A39 bzw. EV-302 war möglich, obwohl Avelumab erst nach Studienbeginn zugelassen wurde. Tatsächlich erhielten mehr als 50 Prozent der Patientinnen und Patienten, die prinzipiell für eine Avelumab-Erhaltung infrage kamen, auch Avelumab. Das entspricht der deutschen Versorgungsrealität. Wir haben dazu umfangreiche Analysen mit der Stellungnahme eingereicht. Die Studie KEYNOTE-A39 ist somit aus unserer Sicht uneingeschränkt für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet heranzuziehen.

Ich möchte zum Schluss noch einmal auf die herausragenden Daten der Studie KEYNOTE-A39 eingehen. Selten gibt es so eindeutige Ergebnisse in patientenrelevanten Endpunkten. Die Kombinationstherapie führte für die Gesamtstudienpopulation zu einer historisch herausstechenden Verdopplung der medianen Überlebensdauer von 16 Monaten auf 32 Monate. Das bedeutet konkret, Patientinnen und Patienten überlebten fast eineinhalb Jahre länger als die Patienten im Kontrollarm.

Außerdem vereinfacht sich das Therapieparadigma mit der Kombination von Pembrolizumab mit Enfortumab Vedotin; denn die Platineignung des Patienten steuert nicht mehr die Behandlungsentscheidung. Auch deshalb wurde die Kombination schon vor der Zulassung zur Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung. Diese nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens der Kombination sowohl für cisplatin- als auch für carboplatine geeignete Patientinnen und Patienten rechtfertigt aus unserer Sicht den von uns abgeleiteten erheblichen Zusatznutzen.

Zusammenfassend möchte ich drei Punkte hervorheben: Erstens. Das nicht resezierbare oder metastasierende Urothelkarzinom ist ein aggressiver Tumor, und Patientinnen und Patienten brauchen verträgliche Erstlinienbehandlungsoptionen. Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin deckt diesen therapeutischen Bedarf, und zwar unabhängig von der Platineignung des Patienten. Zweitens. Die Studie KEYNOTE-A39 bildet die deutsche Versorgungsrealität angemessen ab. Somit sind die Daten uneingeschränkt für die Nutzenbewertung relevant. Drittens. Die Daten der Studie KEYNOTE-A39 zeigen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens der Kombination. Wir sprechen hier von einer Verdopplung der Überlebensdauer der Patienten. Der Überlebensvorteil ist tatsächlich erheblich.

Wir bedanken uns an dieser Stelle und freuen uns, auch die Daten der KEYNOTE-A39 bzw. EV-302 zu besprechen; denn es gibt selten so eindeutige Ergebnisse, die den erheblichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten zeigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Frénoy und Herr Felder. – Frau Frénoy, Sie haben als ersten Punkt, die Kritik des IQWiG an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, adressiert. Deshalb betrifft die erste Frage an die Kliniker im Prinzip beide Wirkstoffe gleichermaßen. Das IQWiG hat bezogen auf die Umsetzung der zVT relevante Unsicherheiten gesehen, die insbesondere die nach Auffassung des IQWiG von der Fachinformation abweichende Dosierung von Gemcitabin sowie den Anteil an Patientinnen und Patienten, die Avelumab in der Erhaltungstherapie erhalten haben, betreffen. Wie schätzen Sie, Herr Grimm, Frau von Amsberg und Herr Wörmann, den Einsatz dieser Therapieoption im Vergleichsarm der Studie im Hinblick auf den klinischen Alltag ein? War das weit neben dem, was man klassischerweise in der klinischen Praxis sieht, oder kann man das unter das klinisch real existierende Behandlungsgeschehen subsumieren? – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann kurz beginnen, vielleicht, damit Sie die Geschichte mitbekommen: Die Daten sind uns im Oktober 2023 auf dem damaligen ESMO-Kongress vorgestellt worden. Wir haben danach mit dem Medizinischen Dienst, damals noch mit Herrn Heil, Kontakt aufgenommen, weil alle der Überzeugung waren, dass wir das jetzt machen müssen. Damals gab es schon eine Vereinbarung ab dem Winter, also schon über ein Jahr, dass diese Kombination Off-Label eingesetzt wurde. Ich sage das einmal ganz positiv, weil es nicht selbstverständlich ist, dass das so glatt läuft, aber alle waren davon überzeugt, dass das etwas war, was wir den Patienten nicht mehr vorenthalten durften. Das geht jetzt mit relativ standardisierten Anträgen jeweils über die Krankenkassen, die auch die Kosten übernehmen.

Ich wollte nur den Rahmen nennen. So etwas machen wir nicht oft. Das haben wir bei Herceptin einmal gemacht und jetzt auch. Wir waren damals der Überzeugung, dass die Vergleichstherapie dem entsprach, was wir sonst tun würden, und haben damit diese etwa Verdoppelung der Overall-Survival-Daten als Hauptansatzpunkt genommen zu sagen, das müsste den Patienten jetzt gegeben werden. Es dürfte ihnen nicht mehr vorenthalten werden. – Details überlasse ich jetzt Herrn Grimm und Frau von Amsberg, aber das war unsere Einordnung, die auch der Medizinische Dienst damals sehr schnell geteilt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau von Amsberg, bitte.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Ich kann gerne weiter ausführen. Ich bestätige gerne, was Herr Wörmann gesagt hat. Das entspricht unserer Versorgungsrealität, und zwar aus zweierlei Gründen. Was wir in der JAVELIN Bladder-Studie gesehen haben und was auch im Alltag ehrlicherweise den Einsatz von Avelumab beeinflusst, ist, dass die Patienten stabil bleiben müssen oder mindestens stabil nach platinhaltiger Chemotherapie. Hier waren nach dem Abschluss der Chemotherapie mindestens vier bis zehn Wochen gefordert, und es gibt zwar Patienten, die im Staging eine stabile Erkrankung erreichen, aber danach im kurzfristigen Progress sind. Die würden sich nicht für die Avelumab-Erhaltungstherapie qualifizieren. Das ist aber meines Erachtens in der Studie nicht messbar, weil es diese kurzfristigen Abfolgen von Bildgebungen und Überwachungen so nicht gegeben hat. Das heißt, es wird eher sogar overestimated, überschätzt, welche Patienten Avelumab-geeignet gewesen wären.

Das heißt, in der JAVELIN Bladder-Studie war das damals eine wirklich positive Patientenselektion, die da erfolgt ist, was damals ehrlicherweise zum Game-Changer geworden ist. Deshalb ist es wichtig und richtig, das als Vergleichsarm heranzuziehen, aber es spiegelt unsere Behandlungsrealität absolut wider, was auch in den Umfragen herausgekommen ist, die wir gemacht haben.

Um in das gleiche Horn zu blasen, das Herr Wörmann gerade genannt hat: Alle Leitlinien, internationale – S3-Leitlinie, hier sind wir nicht so schnell – haben Enfortumab Vedotin sofort als neuen Standard definiert und die ESMO-Guidelines, die EAU-Guidelines, die für uns in Europa ausschlaggebend sind, solange wir die S3-Leitlinie noch nicht upgedatet haben, haben das sehr stark zum Ausdruck gebracht und gesagt, nur wenn die Patienten quasi dafür nicht geeignet sind, in der ESMO-Leitlinie sogar als sozusagen zweiter Track gezeichnet neben den

anderen Optionen, dann sollte über die anderen Optionen nachgedacht werden. Das ist die stärkste Empfehlung, die wir in den letzten 30 Jahren nach der JAVELIN Bladder-Studie hatten. Das ist in der Form so wirklich noch nicht da gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor von Amsberg. – Herr Professor Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich glaube, Ihre Frage war zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, und da geht es einmal um das Gem-Cis-Schema, das hier verwendet wurde. Wir hatten das schon bei einer anderen Anhörung. Das kann sicherlich als adäquat gesehen werden, wie es in diesem Dreiwochsenschema in der Studie gegeben worden ist. Es gibt auch ein Vierwochsenschema, aber letztlich ist das Dreiwochsenschema absolut gebräuchlich. Früher haben wir an den Tagen 1, 8, 15 gegeben, das ist dann zu toxisch. Das ist im klinischen Alltag etabliert.

Die andere Frage war nach dem Anteil der Avelumab-Erhaltungstherapie. Das ist schwierig, weil die Avelumab-Erhaltungstherapie erst angesetzt hat, wenn die Patienten – – In die Studie sind nur Patienten eingegangen, die zumindest stabil waren oder eine Remission hatten. Dann begann die Beobachtung mit der Avelumab-Erhaltungstherapie. Es ist schwer zu sagen, wie viele Patienten von allen, die einmal mit einer Chemotherapie starten, das am Ende bekommen können. Wenn es 50 Prozent bekommen haben, ist das, denke ich, wahrscheinlich eine ganz realistische Annahme im Versorgungsalltag. Sie haben zwar mehr Patienten, die stabil sind oder eine Remission haben, aber die Avelumab-Erhaltungstherapie ist immer etwas, bis das im Versorgungsalltag angekommen ist. Es sind auch nicht immer alle Patienten, die nach vier bis sechs Zyklen Chemotherapie eine Erhaltungstherapie noch wahrnehmen. Ich glaube, darüber können wir lange philosophieren. Wir werden dazu keine harten Zahlen bekommen. Aber es hat zumindest ein erklecklicher Anteil der Patienten eine Erhaltungstherapie in dieser Studie bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Grimm. – Frau Weckwerth von der KBV, bitte.

**Frau Weckwerth:** Ich habe auch eine Frage zu der Avelumab-Erhaltungstherapie, aber ich glaube, Herr Professor Grimm hat das gerade beantwortet. Wenn man davon ausgeht, dass die Avelumab-Erhaltungstherapie in der Studie umgesetzt worden ist, würden Sie sagen, dass es ungefähr dem deutschen Versorgungskontext entspricht an Patienten? Ist das richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So habe ich es verstanden. – Herr Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich denke, es dauert immer eine gewisse Zeit, bis eine Therapie etabliert ist. Bis wir das in der Breite adaptiert haben, dauert es in der Regel, würde ich sagen, zwei Jahre. Von daher, glaube ich, würde es dem Versorgungskontext, den es jemals erreicht hat, wahrscheinlich entsprechen. Mittlerweile machen wir keine Erhaltungstherapie, weil alle vor etwa einem Jahr auf EV/Pembro gewechselt haben. Von daher glaube ich, es hat dem Versorgungsalltag durchaus in etwa entsprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Grimm. – Frau Weckwerth, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Weckwerth:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sievers vom GKV-SV, bitte.

**Herr Sievers:** Wir haben auch eine Frage zur Erhaltungstherapie mit Avelumab. Kamen aus Ihrer klinischen Sicht Patienten, die weniger als vier Chemotherapiezyklen mit platinbasierter Chemotherapie erhalten haben, beispielsweise aufgrund von Toxizitäten, und dann trotzdem eine stabile Erkrankung haben, bis vor EV/Pembro für die Erhaltungstherapie in der Klinik infrage, oder war das quasi automatisch ein Ausschlusskriterium in der klinischen Praxis?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Herr Grimm?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Frau von Amsberg hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung. Frau von Amsberg habe ich nicht gesehen. Bitte.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** In der Studie waren mindestens vier bis sechs Zyklen Voraussetzung. Deshalb haben wir das als Voraussetzung für die Zentren herausgegeben. In der Versorgungsrealität ist das aber auch so umgesetzt worden, dass Patienten mit weniger Zyklen teilweise in die Avelumab-Erhaltungstherapie gegangen sind, wenn es denn triftige Gründe gab. Aber wir haben nicht dazu ermutigt, das so zu machen, weil dazu die Evidenzlage gefehlt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau von Amsberg. – Herr Sievers, Nachfrage?

**Herr Sievers:** Genau, ich hätte noch eine Nachfrage zu der Therapiepause. Klar, nach Platin kann ich verstehen, dass sich viele Patienten wahrscheinlich erst einmal eine Therapiepause wünschen. In der Zulassungsstudie von Avelumab war eine Therapiepause von vier bis zehn Wochen vorgesehen. Wenn die Patienten aber eine stabile Erkrankung und sich nicht eine längere Therapiepause gewünscht haben, wurde teilweise auch unter den vier Wochen weiterbehandelt. Trifft es da ebenso zu, dass man in der Praxis teilweise von der Studie abgewichen ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor von Amsberg, bitte.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Davon gehe ich aus. Aber das ist nicht das Ergebnis, das damit getriggert worden ist. Sie haben diese Voraussetzung von vier bis zehn Wochen mit stabiler Erkrankung als Positivselektionskriterium. Das heißt, wenn Sie früher anfangen, haben Sie möglicherweise Patienten in Ihre Behandlung inkludiert, die diese stabile Erkrankung nicht über den Zeitraum gehalten hätten. Möglicherweise wäre dann das Ergebnis nicht in dieser Form ausgefallen, wenn Sie wissen, was ich meine.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich denke beides, dass man sehr früh therapiert oder auch unterhalb der drei Zyklen bewegen wir uns eigentlich außerhalb des Labels. Von daher werden Behandler da sehr vorsichtig sein. Das Avelumab ist auch keines der preisgünstigen Medikamente. Unabhängig davon ist es im klinischen Alltag so, dass die Patienten nach Abschluss der Chemotherapie erst einmal ihre Bildgebung brauchen. Die Bildgebung muss mit den Patienten besprochen werden, und dann stellt man die Indikationen und plant das. Also dass das innerhalb von vier Wochen passiert, wird wahrscheinlich eher von untergeordneter Bedeutung gewesen sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Sievers, ist die Frage beantwortet?

**Herr Sievers:** Ja, die Frage ist beantwortet. Nur zum Label: Das Label von Avelumab stellt nicht explizit auf eine Therapiepause bzw. auf die Chemotherapiezyklen, die gegeben worden sein müssen, ab. Das ist im Zulassungsetikett nicht enthalten.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ja, aber es wird in der Regel auf die Zulassungsstudie verwiesen. Von daher ist man immer gehalten, sich in dem Rahmen zu bewegen. Wenn ich das jemandem nach drei Zyklen gegeben hätte, hätte ich den vorher zur Krankenkasse geschickt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, Sie haben dazu eine Nachfrage? Danach ist Frau Nink vom IQWiG an der Reihe.

**Frau Dr. Müller:** Ja genau, zu den Kriterien für die Avelumab-Erhaltungstherapie: Ich habe das so verstanden, dass die sehr eng sind und dass Sie das auch aus der Zulassungsstudie herleiten. Wenn ein gewisser Teil der Patienten in dieser Studie, was eben von der GKV angesprochen wurde, vielleicht eingeschlossen wurde und die Avelumab erhalten haben, obwohl sie diesen strengen Kriterien vielleicht nicht entsprochen haben – Ich weiß nicht, Frau von Amsberg hat dazu, glaube ich, etwas im Nebensatz gesagt, wenn ich das verstanden habe. Wozu würde

das führen? Die Alternative wäre gewesen, sie hätten es gar nicht bekommen, wenn sie die Kriterien nachher nicht erfüllt hätten, oder sie hätten es doch bekommen, weil sie es dann erfüllt hätten. Aber würden Sie daraus eine Verzerrung in irgendeiner Richtung erwarten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau von Amsberg, bitte.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Das bleibt spekulativ. Wir können nicht sagen, ob sich das in die eine oder andere Richtung verschoben hätte. Wir können es auch nicht überprüfen. Sollte ein großer Teil von Patienten, wovon wir nicht ausgehen, weil das alles erfahrene Zentren waren, wo wir annehmen würden, dass die sich an die Studienkriterien halten, was wir im Allgemeinen tun, also sozusagen von den zur Zulassung führenden Kriterien abgewichen sein, könnte es sein, dass mehr Patienten vor dem Progress abgefangen wurden, das heißt eigentlich der Kontrollarm im Vergleich zu dem verbessert wurde, was wir erwartet hätten, weil sie sozusagen im Progress eigentlich noch eine Behandlung durchgeführt haben, die aber eigentlich zum Abbruch der Studie geführt hätte, wäre der Progress direkt gemessen worden. Eine Verbesserung der Ergebnisse im Kontrollarm hätte sein können, wenn zu früh eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Genau, das hatte ich auch so herausgehört, wollte es aber gerne explizit haben. Also die Wahrscheinlichkeit ist nicht groß und falls überhaupt, dann in dieser Richtung. So fasse ich das zusammen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink vom IQWiG, bitte.

**Frau Nink:** Guten Tag! Ich wollte eine Frage anschließen, die sich auch mit dem Thema Erhaltungstherapie mit Avelumab beschäftigt. Wir haben in der Studie insgesamt das Problem, dass die Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht im Rahmen der Studienmedikation vorgesehen war. Das war nicht Teil der Behandlung im Vergleichsarm, und das ist ein Problem der Studie. Der Hersteller von Enfortumab Vedotin hat bereits mit dem Dossier entsprechende Sensitivitätsanalysen vorgelegt, wo im Prinzip versucht wurde, ein Stück weit die Kriterien der Avelumab-Studie nachzubilden.

Vielleicht noch einmal zur Einordnung: Da sehen wir, dass zumindest in dieser Cisplatin-Gruppe beispielsweise ungefähr ein Drittel der Patientinnen und Patienten das Avelumab erhalten hat. Dann haben wir ungefähr ein Drittel, da wäre es nicht möglich gewesen, weil schon ein Progress stattgefunden hat oder die Chemotherapie nicht zu Ende geführt wurde, und etwas weniger als ein Drittel verbleibt dann, wo man gegebenenfalls Avelumab hätte geben können, die Patientinnen und Patienten das nicht erhalten haben. Das ist die Ausgangssituation. Der pharmazeutische Unternehmer hat Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Darauf wurde auch im Eingangsstatement Bezug genommen, beispielsweise diese Sensitivitätsanalyse 2, die dann mit einer extremen Annahme daran gegangen ist, weil sie davon ausgegangen ist, dass alle Patientinnen und Patienten, die keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben, obwohl das möglich gewesen wäre, und die verstorben sind, sozusagen so betrachtet wurden, als wenn sie bis zum Beobachtungsende weitergelebt hätten.

Jetzt haben Sie mit der Stellungnahme, und das wäre konkret meine Frage, eine sogenannte Kippunktanalyse nachgereicht, in der diese Patientinnen und Patienten wieder sukzessive in die Analyse eingeführt werden. Dazu haben sie beschrieben, dass der Patient mit der kürzesten Überlebenszeit als erstes wieder in die Analyse eingefügt wurde. Wir haben nicht verstanden, was Sie mit der „kürzesten Überlebenszeit“ gemeint haben. Das wäre meine Nachfrage. Haben Sie damit gemeint, die kürzeste tatsächlich beobachtete Überlebenszeit bis zum Versterben des Patienten oder die kürzeste imputierte Überlebenszeit oder gegebenenfalls auch die Summe aus beobachtet und imputiert? Das wäre meine Nachfrage dazu. Ich hoffe, ich habe das hinreichend gut erklärt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dornstauder, bitte.

**Herr Dornstauder (Astellas):** Danke für die Zusammenfassung unserer Sensitivitätsanalysen. Zur Kippunktanalyse: Wir gehen von dem Randomisierungsdatum bis zum tatsächlichen Todesdatum aus und haben dieses tatsächliche Datum ausgehend von der Beobachtungszeit, die sich daraus ergibt, wieder einfließen lassen; das heißt, die mit der kürzesten Überlebenszeit, die tatsächlich beobachtet worden ist. Wir kommen mit der Logik daher, dass zum einen ein Kaplan-Meier-Schätzer fortlaufend passiert. Es wäre ungewöhnlich, wenn dann zwischendrin wieder welche als unsterblich gewertet werden.

Die zweite Richtung, von der wir herkommen, ist die medizinische Rationale, die wir angelegt haben. Checkpoint-Inhibitoren haben eine Latenzzeit. Zum Beispiel bei der JAVELIN Bladder, auf die wir uns hier häufig berufen, sehen wir nach etwa drei bis vier Monaten eine Trennung der Kaplan-Meier-Kurven. Deshalb gehen wir davon aus, dass dieses Vorgehen von dieser Richtung her sachgerecht ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink.

**Frau Nink:** Vielen Dank für die Info. Dann habe ich verstanden, wie Sie vorgegangen sind. Das heißt, die Patientinnen und Patienten mit der kürzesten faktischen Überlebenszeit sind als erstes in die Analyse eingefügt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage – Frau Nink hat es schon angesprochen und zusammengefasst – zu den Sensitivitätsanalysen. Ich muss sagen, es ist relativ komplex, womit wir hier konfrontiert werden. Sowohl Astellas als auch Frau Nink haben ausgeführt, dass die Sensitivitätsanalyse 2, nämlich dass die Patienten, die für Avelumab infrage kamen, es nicht erhalten haben und verstorben sind, so behandelt wurden, als hätten sie bis zum Datenschnitt überlebt, als hätten sie überlebt, dass die extrem konservativ ist. Das heißt, alle Patienten hätten von Avelumab bis zum Datenschnitt profitiert, indem sie weiterleben. Da war Einigkeit, das hat Frau Nink gesagt.

Wozu ich noch eine Frage zu hätte, ist die dritte Sensitivitätsanalyse, von der ich den Eindruck hatte, dass das die ist, die, soweit man das modellieren kann, der zu erwartenden Realität am nächsten kommt. Das sind nämlich wieder Patienten, die für Avelumab infrage gekommen wären und es nicht erhalten haben und die verstorben sind, wie die vorher auch. In dem Fall wurde praktisch mit einem Todeszeitpunkt ersetzt, wie er sich aus der JAVELIN Bladder 100-Studie ergeben hat. Man hat das, was man dort als Benefit von Avelumab gesehen hat, zu ihrem wirklichen Todeszeitpunkt dazu addiert. Bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch sage.

Jetzt meine Frage: Die 2 war eine ganz konservative, da zeigt sich auch noch ein signifikanter Vorteil. 3: Für wie realistisch halten Sie die? Ich weiß nicht, ob das von den Fachgesellschaften jetzt nachvollzogen werden konnte. Ist das eine, die relativ nah an dem ist – erst einmal kommt es mir so vor –, wovon man ausgehen kann? Sprich: Man tut so, als hätten die genau den Vorteil gehabt, den die Patienten in der JAVELIN Bladder Studie unter Avelumab gehabt haben. Das ist wichtig für die Frage der Quantifizierung und das Ausmaß des Zusatznutzens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Professor Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich möchte mich eigentlich nicht dazu äußern, weil wir medizinische Fachexperten und keine Statistikexperten sind. Mein Verständnis des Ganzen ist, dass wir uns irgendwo zwischen in der Spanne bewegen zwischen der sehr konservativen Annahme, dass die Patienten alle bis zum Ende quasi gelebt haben und über die Beobachtungszeit unsterblich waren, und der Annahme, wo man das modelliert hat. Aber ich glaube, das ist eine Spanne, die hier in der Statistik aufgemacht wird. Das ist für uns sehr schwer zu beurteilen. Ich weiß nicht, ob einer der Kollegen etwas dazu sagen möchte, aber ich finde das zu schwierig für uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Herr Dornstauder vom pU und Frau von Amsberg haben sich gemeldet. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich muss wahrscheinlich zugeben, dass wir viel einfacher gedacht haben. Wir haben uns erst einmal den Vergleichsarm angeschaut und gesehen, dass der Vergleichsarm in der JAVELIN-Bladder-Studie ungefähr dieselbe mittlere Überlebenszeit hatte, wie hier im Kontrollarm, auch mit den beiden Platin-Armen. Wir haben gesehen, dass der Median der Überlebenszeit, wenn ich es richtig erinnere, bei 21 Monaten und jetzt bei 31 Monaten lag. Das war für uns die relativ simple Schlussfolgerung, weshalb wir, was ich schon gesagt habe, auf die Kassen zugegangen sind und gesagt haben, das ist deutlicher als das, was wir bisher in der Vergangenheit hatten. Ich gebe zu, dass das vielleicht zu einfach gedacht war. Auf der anderen Seite sehe ich auch, wenn wir jetzt in sehr kleinen Subgruppen mit sehr breiten Konfidenzintervallen denken, dass das Eis für uns als Kliniker für eine Entscheidung immer dünner wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dornstauder, bitte.

**Herr Dornstauder (Astellas):** Vielleicht übergeben wir erst an Frau von Amsberg und dann wir als pU.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau von Amsberg, bitte.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Ja, gerne. Im Wesentlichen ist das schon gesagt worden. Ich glaube, die Wahrheit liegt zwischen der extrem konservativen Rechnung und dem quasi Nichtgeben, und deshalb denke ich, die Idee, dass quasi mit der Lebenserwartung aus der JAVELIN Bladder zu rechnen ist, ist das, was für mein Gefühl, auch wenn ich es statistisch nur eingeschränkt nachvollziehen kann oder kein Statistiker bin, der Wahrheit wahrscheinlich schon relativ nahekommt, was aber immer bedeuten würde, dass tatsächlich alle Patienten, die es theoretisch hätten bekommen können, es wirklich bekommen haben, und da bleibt eine Restunsicherheit, weil, wie gesagt, diese strengen Vorgaben der JAVELIN Bladder, über die wir schon zweimal gesprochen haben, vier bis zehn Wochen, nicht erfasst wurden, sodass meines Erachtens die Zahl der Patienten eher über- als unterschätzt wird, die hier als qualifiziert betrachtet wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dornstauder, bitte.

**Herr Dornstauder (Astellas):** Sie haben zwei Möglichkeiten kurz angeschnitten, wie potenziell eine Annahme der tatsächlichen Todesfälle getroffen werden kann. Wir hatten einmal das IQWiG, das die Kippunktanalyse erwähnt hat. Hier gehen Patienten wieder sequenziell als Verstorbenen ein, also zwischen dieser Maximalannahme und der Hauptanalyse. Hier haben wir innerhalb der Studie, also intern, valide einen Erwartungswert gebildet. Wenn man diesen den Anteil der Sterbefälle wieder erreicht, ist man bei einer Sterbereduktion von 36 Prozent in der Teilpopulation A und 16 Monaten MOS und in Teilpopulation B bei 43 Prozent Sterbereduktion und 12,7 Monaten.

Ich möchte nur kurz die zweite Möglichkeit erwähnen, um das in Relation zu setzen: Die zweite Möglichkeit war, diesen Patienten den Avelumab-Median wieder hinzuzuführen, die als unsterblich gewertet worden sind. Da sind wir in einem sehr ähnlichen Bereich, also quasi extern validiert über die JAVELIN Bladder. Da haben wir eine 39-prozentige Reduktion in Teilpopulation A und etwa 15 Monaten MOS, und in Teilpopulation B sind wir bei 46 Prozent und etwa 11 Monaten. Diese beiden Möglichkeiten gehen sehr in eine ähnliche Richtung und bestätigen diesen deutlichen Effekt, den wir in der Hauptanalyse gesehen haben, und für uns noch einmal die Robustheit des Ergebnisses.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grüninger, bitte.

**Frau Grüninger (MSD):** Wir möchten aus unserer Sicht bekräftigen, dass die Hauptanalysen die wichtigen Analysen für die Entscheidung sind, ob es einen Zusatznutzen gibt, und der ist erheblich. Die Sensitivitätsanalysen sind dafür da, die Robustheit zu zeigen, und das haben sie

getan. Wir haben mit der Stellungnahme ebenfalls Sensitivitätsanalysen nachgereicht, die gezeigt haben und bestärkt haben, dass die Hauptanalysen korrekt und robust sind und dementsprechend auch in der Gruppe ein erheblicher Zusatznutzen da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Grüninger. – Herr Grimm, ist die Hand alt oder neu?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Die ist neu. – Frau Müller hat nachgefragt, in welcher Spanne wir uns bewegen und welche Annahme realistischer ist, was den Vergleichsarm betrifft. Vielleicht noch einmal aus klinischer Perspektive: Das Urothelkarzinom ist ein sehr aggressiver Tumor. Als wir noch Avelumab-Erhaltungstherapie eingesetzt haben, mussten die Patienten damit erst einmal dahin kommen. Das heißt, wir mussten Tumorkontrolle gewinnen, dass wir zumindest eine stabile Erkrankung erreicht haben. Die Ansprechraten und die Krankheitskontrolle sind so viel höher im EV-Pembro-Arm. 67 oder 68 Prozent hatten ein objektives Ansprechen gegenüber 44 Prozent im Vergleichsarm. Möglicherweise ist selbst die positive Schätzung noch nicht gut genug, weil wir – – Wir haben den Tumor durch diese Kombination von Anfang an viel besser unter Kontrolle als früher. Wir sehen es auch. Sie haben zwischendurch auch Gem-Cis/Nivo in dieser Runde diskutiert. Auch da haben wir mehr Krankheitskontrolle von Anfang an; nicht in dem gleichen Ausmaß. Aber ich glaube, das spielt schon eine wesentliche Rolle, warum uns die Ergebnisse so sehr überzeugt haben und wir das auch so schnell im klinischen Alltag übersetzt haben, wie Herr Wörmann betont hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Ich würde gerne – wir sind jetzt schon mitten in der Pembro-Diskussion – noch etwas zum pharmazeutischen Unternehmer MSD und dem Dossier sagen, das wir zu Pembrolizumab von MSD bekommen haben. Wir hatten im Dossier überhaupt keine adäquate Auseinandersetzung mit diesem Problem, das wir die ganze Zeit diskutiert haben, also mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und konkret mit dem Punkt, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienmedikation war. Wir haben auch mit der Stellungnahme keine vollständigen Infos bekommen. Sie haben sowohl bezogen auf die vorgelegten Sensitivitätsanalysen, die nicht für beide Datenschnitte gleichermaßen gemacht wurden – – Sie haben noch weitere Sensitivitätsanalysen vorgelegt, zu denen Sie keinerlei methodische Erläuterung beigefügt haben. Man muss auch sagen, wenn es um die Daten des zweiten Datenschnitts geht, die von beiden Herstellern vorgelegt wurden, dass wir von Ihnen ungefähr 500 Seiten unstrukturierte Tabellen erhalten haben, wo auch Analysen fehlen. Beispielsweise fehlen die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten wie auch Subgruppenanalysen. – Das nur noch einmal, um das klarzustellen. Beispielsweise haben Sie die Sensitivitätsanalyse 2, über die wir schon verschiedentlich gesprochen haben, nur zu einem Datenschnitt vorgelegt und zu dem anderen nicht. Warum haben Sie das so selektiv gemacht, und warum haben Sie keine Beschreibungen dazu gefügt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von MSD darauf reagieren? Keiner? – Das nehmen Sie zur Kenntnis. – Frau Sahakyan.

**Frau Dr. Sahakyan (MSD):** Wir sehen, wie gesagt, die zVT umgesetzt, der Ersatz der Avelumab-Erhaltungstherapie in der KEYNOTE-Studie 39 bzw. EV-302 als umgesetzt, obwohl am Anfang der Studie Avelumab-Erhaltungstherapie noch nicht zugelassen war. Es wurde jedoch ein Protokoll-Amendment durchgeführt. Mit dem Protokoll-Amendment 4 wurde der Einsatz in der Studie konkretisiert. So hatten die Patienten die Möglichkeit, Avelumab-Erhaltungstherapie auch in der Studie zu bekommen. Was die Sensitivitätsanalysen und die Hauptanalysen angeht, haben wir jetzt, klar, sehr viel diskutiert. Aus unserer Sicht sind die Hauptanalysen für die Zusatznutzenableitung heranzuziehen. Die Sensitivitätsanalysen sind als Robustheit zu zeigen, und die bestätigen die deutlichen Vorteile dieser Kombinationstherapie. Klar, wir haben mit der Stellungnahme umfangreiche Analysen nachgereicht. Deshalb Entschuldigung, dass es mit den Tabellen und 500 Seiten

durcheinander war. Wir wollten, dass auch seitens MSD alle nötigen Daten vorhanden sind, und das haben wir mit der Stellungnahme gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink.

**Frau Nink:** Ja, ich glaube, ich habe keine Antwort auf meine Frage bekommen. Ich würde gerne noch etwas zu dieser Protokolländerung sagen. Es ist richtig, es gab zwei Protokolländerungen, in denen, nachdem das Avelumab zugelassen war, auch darauf hingewiesen wurde, dass man das machen kann. Aber man hätte auch etwas anderes machen können. Man hätte Avelumab als Teil der Studienmedikation in die Studie aufnehmen können. Das ist in der Studie nicht passiert. Wir haben das durchaus in der Gesamtsituation bewertet, aber man hätte auch in der Studie selber noch weitergehen können. – Das vielleicht noch zur Ergänzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe keine Reaktion darauf. Dann habe ich noch eine Frage an die Kliniker, die sicher schnell zu beantworten ist. Wir haben festgestellt, dass im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf derselben Datengrundlage unterschiedliche Zulassungen für Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab in Bezug auf die Platineignung erteilt worden sind, sodass sich im vorliegenden Verfahren zu Pembro eine kleine Gruppe von Patientinnen und Patienten ergibt, die weder für eine cisplatin- noch für eine carboplatinbasierte Behandlung geeignet sind. Jetzt stellt sich uns die Frage: Hat diese Gruppe überhaupt eine Relevanz? Wie ist aus Ihrer Sicht ein Therapiestandard für diese Patientenpopulation darzustellen, oder kann man die einfach vergessen, um es einmal ganz platt zu sagen? Uns ist nicht erklärlich, wie auf der Basis minimal, aber doch unterschiedliche Dinge herauskommen können. – Herr Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Cisplatineignung macht sich bei diesen Patienten häufig an der Nierenfunktion fest. Carboplatineignung: Wenn ein Patient nicht carboplatineignungsfähig ist, ist er meistens schlichtweg nicht therapiefähig. Es mag zwar sein, dass die dann noch einen Checkpoint-Inhibitor als Monotherapie bekommen, aber im Grunde genommen ist das in den meisten Fällen wahrscheinlich nicht sinnvoll. Von daher würde ich diese Gruppe in diesem Kontext als eher zu vernachlässigen ansehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Für uns ist das eigentlich eine Bestätigung der Diskussion der letzten 15 Jahre. Frau von Amsberg hat gesagt, es gab wenig Fortschritt. Wir müssen kritisch sein. Wir haben fast jahrzehntelang darüber diskutiert, wo die Grenze für Cisplatineignung ist. Ist es nach der Creatinin-Clearance 64, 50 oder 40? Alle haben in die Richtung gedrückt, es etwas großzügiger zu machen, weil alle das Gefühl hatten, Cisplatin ist etwas besser als Carboplatin. Genauso kommt es hier auch heraus. Der Carboplatin-Anlauf ist schlechter als der von Cisplatin, weil das eine kränkere Gruppe von Patienten ist, die insgesamt nicht mehr so therapiefähig ist. Entsprechend ist der Unterschied für Enfortumab umso größer, weil die auf einem schlechten Niveau starten. Dann ist es genauso, wie Herr Grimm sagt. Was dann noch bleibt, ist eine Gruppe mit sehr individuellen Entscheidungen. Das sind Patienten, die zystektomiert sind, die sowieso schon große Probleme im Umgang mit der Erkrankung und Komorbidität haben. Ich muss kritischerweise sagen, Rauchen ist ein Kofaktor, also gibt es viele kardiovaskuläre Komorbidität. Ich glaube, es ist richtig abgebildet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau von Amsberg, auch so?

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Absolut. Das ist eine vernachlässigbar kleine Gruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es Fragen, Anregungen, Diskussionen? Keine mehr? – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Nur eine kleine Anmerkung: Herr Wörmann, Sie liegen nicht so schlecht mit Ihrer, sagen wir einmal, klinischen Schätzung, dass Sie sich den Vergleichsarm angeschaut und gesagt haben, okay, das entspricht ungefähr dem, was wir erwarten würden, dem Benefit von

Avelumab. Das ist nicht weit entfernt von dieser Sensitivitätsanalyse 3 – das nur zur Info –, die es wesentlich komplizierter macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herr Wörmann, dann ist Ihre Mittagspause gerettet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der ganze Tag ist gerettet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Dann können jetzt die beiden pharmazeutischen Unternehmer noch kurz zusammenfassen, damit unsere Mittagspause gerettet ist. Wer möchte beginnen? – Fangen wir mit Astellas an, dann machen wir MSD. Bitte schön. Herr Felder, vermute ich.

**Herr Dr. Felder (Astellas):** Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir möchten uns für die gute Diskussion bedanken, die wir gerade geführt haben. Ich denke, es waren wichtige Fragen zum Stellenwert und zur Einordnung der Ergebnisse im Versorgungskontext dabei. Abschließend möchte ich nur kurz betonen, dass diese Daten für sich selbst sprechen, die nunmehr mediane Überlebenszeit von 36,7 bzw. – –

(Tonausfall)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):**

Ich höre nichts mehr, Herr Felder. Wer kann für ihn einspringen?

**Herr Dr. Felder (Astellas):** Entschuldigung. Wir hatten gerade Probleme mit der Verbindung. Ich sage noch schnell einen letzten Satz: Abschließend möchte ich betonen, dass diese noch nie da gewesenen Effekte für sich selbst sprechen. Die nunmehr mediane Überlebenszeit von 36,7 bzw. 25,6 Monaten eröffnet in der Behandlung der Patienten ganz neue Möglichkeiten. Die Halbierung des Mortalitätsrisikos, die Verdopplung der Überlebenszeit, die langfristige Krankheitskontrolle sowie die Robustheit der Effekte über alle Analysen hinweg gesehen, lässt unsererseits eine Quantifizierung des Zusatznutzens eindeutig zu. Wir sehen für beide Populationen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Felder. – Frau Frénoy von MSD, bitte.

**Frau Frénoy (MSD):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Zum Abschluss möchten wir gerne drei Punkte hervorheben: das Thema zVT, die Zielgruppen und den Zusatznutzen der Kombinationstherapie. Zum ersten Punkt: Wir haben uns zur zVT umfänglich ausgetauscht, und die Frage wurde gestellt, ob die Studie KEYNOTE-A39 auch die deutsche Versorgungsrealität widerspiegelt. Wir haben von den Klinikern Aussagen gehört, wo auch geklärt werden konnte, dass die Chemotherapien im Kontrollarm richtig umgesetzt wurden und dass der Anzahl der Patienten die eine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben, dem tatsächlichen deutschen Versorgungskontext entspricht. Von unserer Seite her sehen wir somit, dass die Studie KEYNOTE-A39 eine solide Basis für die Nutzenbewertung bietet und dass die Daten uneingeschränkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Wir haben etwas zu verschiedenen Sensitivitätsanalysen gehört, und alle bestätigen die Hauptanalysen und die Richtungen, die die Hauptanalysen vorweisen. Wir haben mit unserer Stellungnahme vollumfängliche Daten eingereicht, um das zu bekräftigen.

Zum zweiten Punkt, den Zielgruppen: Wir sind kurz darauf eingegangen, dass es eine Gruppe gibt, die bei unserer Zulassung vorhanden ist, und zwar Patientinnen und Patienten, die weder für eine cisplatinhaltige noch für eine carboplatinhaltige Therapie geeignet sind. Wir haben von den Klinikern gehört, dass diese Gruppe sehr klein ist. Es wurde gesagt, dass es von der Größe her eine eher zu vernachlässigende Gruppe ist. Wir als pU sind sehr stolz darauf, dass wir auch für diese kleine Gruppe von Patientinnen und Patienten die Therapie durch unsere Zulassung zur Verfügung stellen.

Drittens möchte ich das von den Kollegen von Astellas Gesagte bekräftigen. Natürlich sind wir von den Daten voll und ganz überzeugt, die zeigen, dass diese Kombinationstherapie den

Patienten einen erheblichen Zusatznutzen bringt. Wir haben herausragende Daten im Gesamtüberleben mit einer Verdopplung der medianen Lebensdauer. Wir haben von den Klinikern gehört, es ist jetzt in alle relevanten Leitlinien aufgenommen, es wird für die Patienten angewandt. Wir sehen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten Vorteile. In der Gesamtschau kann aus unserer Sicht somit der erhebliche Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin bei allen platingeeigneten Patientinnen und Patienten gezeigt werden. Wir bedanken uns noch einmal bei Ihnen und wünschen dem Unterausschuss eine gute Mittagspause.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, darüber freuen wir uns. – Wir wünschen uns selbstverständlich in erster Linie, dass die Patienten von den Therapieoptionen profitieren, die wir hier beraten. Die Mittagspause haben Sie gleichermaßen. Wir sehen uns gleich wieder, Frau Frénoy. Herr Wörmann ist auch gleich wieder dabei, wenn wir uns mit Pembro beim Triple-negativen Mammakarzinom beschäftigen. Ich glaube, Herr Grimm ist dann nicht mehr dabei, auch nicht die klinische Expertin. Herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir können diese Anhörung an der Stelle beenden. Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was hier besprochen worden ist. Ich unterbreche jetzt bis 13:15 Uhr. Allen, die uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:36 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-166 Enfortumab Vedotin**

Stand: August 2024

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Enfortumab Vedotin

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms; Erstlinientherapie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

- Die Liste bezieht sich nur auf die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

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

- Pembrolizumab (Urothelkarzinom): Beschluss vom 16. September 2021
- Atezolizumab (Urothelkarzinom): Beschluss vom 16. März 2018 und Änderungsbeschluss vom 2. August 2018; Beschluss vom 20. Juni 2019 und Änderungsbeschluss vom 6. April 2023
- Avelumab (Urothelkarzinom): Beschluss vom 19. August 2021

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use):

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt (Beschluss vom 20. Mai 2021)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen

Siehe „systematische Literaturrecherche“

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Enfortumab Vedotin

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms; Erstlinientherapie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:  Enfortumab Vedotin L01FX13 PADCEV	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Padcev, in combination with pembrolizumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic urothelial cancer who are eligible for platinum-containing chemotherapy.
Cisplatin L01XA01 Generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms</li> <li>• [...]</li> </ul>
Doxorubicin L01DB01 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms</li> <li>• [...]</li> </ul> Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Epirubicin L01DB03 Generisch</p>	<p>Bei intravesikaler Anwendung hat sich Epirubicin bei der Behandlung folgender Erkrankungen als wirksam erwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• papilläres Übergangszellkarzinom der Harnblase</li> <li>• Carcinoma in situ der Harnblase</li> </ul>
<p>Methotrexat L01BA01 Generisch</p>	<p>Methotrexat 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Harnblasenkarzinomen - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln</li> <li>• [...]</li> </ul>
<p>Gemcitabin L01BC05 Generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms.</li> </ul>
<p>Pembrolizumab L01FF02 Keytruda</p>	<p>Pembrolizumab 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. [...]</p>
<p>Atezolizumab L01FF05 Tecentriq</p>	<p>Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression <math>\geq 5\%</math> aufweisen.</li> <li>• [...]</li> </ul>
<p>Avelumab L01FF04 Bavencio</p>	<p>Als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## Abteilung Fachberatung Medizin

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

#### Vorgang: 2023-B-166 (Enfortumab Vedotin)

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 1. August 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen .....	34

## Abkürzungsverzeichnis

AMUC	Advanced or metastatic urothelial carcinoma
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CIS	Cisplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gemcitabine plus cisplatin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MVAC	Methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PFS	progression-free survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
(UT)UC	(Upper tract) urothelial carcinoma
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
PD-L1	Programmed death ligand 1
PCG	Paclitaxel, cisplatin, gemcitabine
EAU	European Association of Urology

## 1 Indikation

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Urothelkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 24.06.2021 abgeschlossen, die folgenden am 12.07.2022 und 30.01.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1411 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

#### 3.2 Systematische Reviews

---

##### Chen HL et al., 2021 [1].

Immune checkpoints inhibitors and chemotherapy as first-line treatment for metastatic urothelial carcinoma: a network meta-analysis of randomized phase III clinical trials.

##### Fragestellung

to assess different immune checkpoints inhibitors (ICIs) regimens in the efficacy and safety for frontline treatments in mUC patients.

##### Methodik

##### Population:

- patients with mUC

##### Intervention/Komparator:

- NMA: different ICIs

##### Endpunkte:

- overall survival (OS), progression of free survival (PFS), objective response rate (ORR), and grade 3–5 adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline/PubMed, Embase, Cochrane library (CENTRAL and CDSR), and Clinical-Trials.gov up to 15 October 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

##### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 published studies retrieved from three completed RCTs

##### Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of the included studies.

Trial Name	Year	NCT Number	Phase	ICI-Based Treatment	ICI Category	Design	Stage	Median Age	Males (%)	Site of Metastatic Disease (%)	Treatment Arm (Patient Number)
IMvigor130	2020	NCT02807636	3	atezolizumab	PD-L1 inhibitors	three arms open-label	advanced or metastatic	67–69	75–77	Lymph node only (17.89%) Visceral metastases (79.96%)	1. atezolizumab (360) 2. atezolizumab + platinum-based CTX (451) 3. platinum-based CTX (400)
DANUBE	2020	NCT02516241	3	durvalumab tremelimumab	PD-L1 inhibitors CTLA4 inhibitors	three arms open-label	advanced or metastatic	67–68	72–80	Lymph node only (20.45%) Visceral metastases (79.36%)	1. durvalumab (346) 2. durvalumab + tremelimumab (342) 3. platinum-based CTX (344)
KEYNOTE-361	2020	NCT02853305	3	pembrolizumab	PD-1 inhibitors	three arms open-label	advanced or metastatic	68–69	74.3–77.5	Lymph node only (23.66%) Visceral metastases (74.26%)	1. pembrolizumab (307) 2. pembrolizumab + platinum-based CTX (351) 3. platinum-based CTX (352)

## Qualität der Studien:

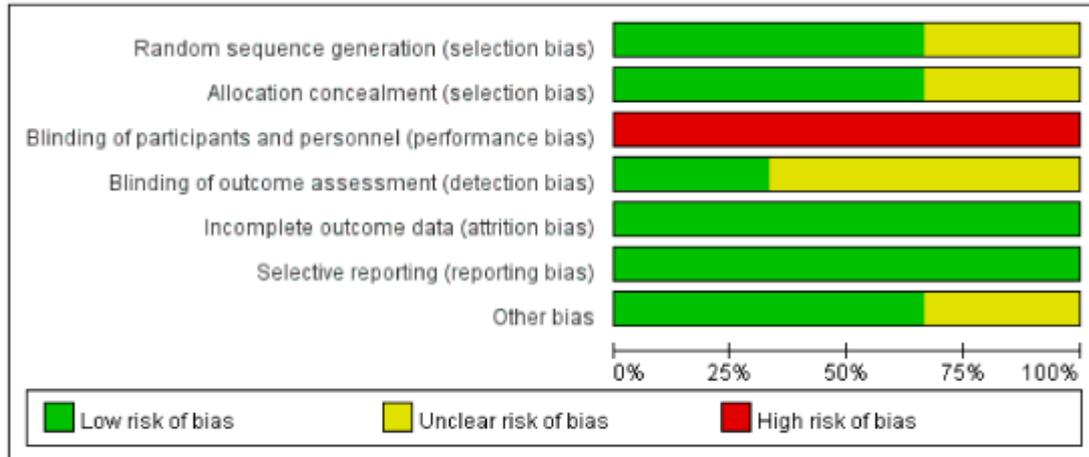


Figure A1. Quality assessment by the risk of bias (ROB) tool.

## Studienergebnisse:

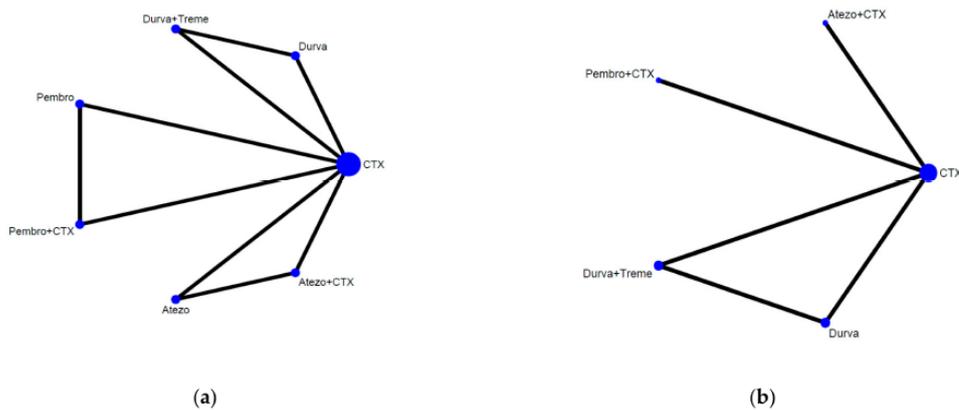


Figure 2. Network constructions for comparison in overall survival (OS), progression of free survival (PFS), objective response rate (ORR), and grade 3–5 adverse events (AEs). (a) Network constructions for comparison in OS (hazard ratio (HR)), ORR, grade 3-5 AEs. (b) Network constructions for comparison in PFS (HR).

- The survival benefit of a single ICI was non-inferiority to chemotherapy (CTX). Although no superior effects were indicated, combination therapy (either ICIs plus CTX or ICIs plus ICIs) presented better OS compared with CTX alone.
- In terms of PFS, combination therapy produced a noticeable benefit over CTX.
- Regarding the SUCRA ranking, atezolizumab plus CTX was associated with the best ranking for OS and pembrolizumab plus CTX was the best in PFS.
- In terms of safety, a single ICI had better safety profile than CTX and combination therapy had a similar risk of grade 3–5 adverse events with CTX.

## Anmerkung/Fazit der Autoren

From this NMA focusing on the first-line treatment of mUC patients, combination therapy (either ICIs plus CTX or ICIs plus ICIs) had a higher priority in terms of OS upon the ranking analysis. Concerning monotherapy, ICIs are not inferior to CTX in terms of OS. The benefit of combination therapy is presented regardless of gender and age upon the subgroup analysis. In view of the adverse effect, ICIs are very tolerable, and combination therapy did not lead to a higher incidence of grade 3–5 AEs when compared with CTX.

## Mori K et al., 2021 [3].

First-line immune-checkpoint inhibitor combination therapy for chemotherapy-eligible patients with metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis.

### Fragestellung

to assess the role of ICIs alone or in combination as first-line treatment in chemotherapy-eligible patients with mUC.

### Methodik

#### Population:

- chemotherapy-eligible patients with mUC

#### Intervention/Komparator:

- first-line systemic therapy

#### Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rates (ORRs), complete response rates (CRRs), durations of response (DORs) and adverse events (AEs)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science and Scopus were searched to identify reports published up to November 2020

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three studies

#### Charakteristika der Population:

Table 1  
Study demographics.

Study	IMvigor130			DANUBE			KEYNOTE361		
	2019			2020			2020		
Compound	Atezo	Atezo	Chemo	Durva	Durva	Chemo	Pembro	Pembro	Chemo
	Chemo			Treme			Chemo		
Number	451	362	400	342	346	344	351	307	352
Age	69 (62–75)	67 (62–74)	67 (61–73)	68 (60–73)	67 (60–73)	68 (60–73)	69 (41–91)	68 (29–89)	69 (36–90)
Male	75%	77%	75%	75%	72%	80%	78%	74%	74%
ECOG PS 2	13%	9%	10%	0%	0%	0%	7%	8%	6%
Primary tumour (lower tract)	71%	75%	75%	78%	82%	75%	82%	79%	77%
Disease status (metastatic)	89%	88%	92%	96%	97%	94%	NR	NR	NR
Lymph node only	18%	19%	17%	21%	18%	22%	23%	21%	27%
Visceral meta	57%	56%	60%	78%	82%	77%	74%	78%	72%
High PD-L1	24%	24%	23%	60%	60%	60%	45%	52%	45%
Antibodies	SP142			SP263			22c3		
Platform	Ventana			Ventana			Dako		
Cell type	IC			IC/TC			TC		
Cut-off	≥ 5%			≥ 25%			CPS ≥ 10		
Cisplatin eligible	42%	47%	44%	57%	57%	56%	NR	NR	NR
Chemotherapy (Cisplatin)	30%	37%	34%	NR	NR	NR	46%	45%	46%
Subsequent therapy	26%	40%	41%	45%	47%	54%	35%	41%	61%
Subsequent ICI therapy	5%	2%	20%	3%	5%	32%	7%	5%	48%
Follow up	11.8 months			41.2 months			NR		

Abbreviation: Atezo (Atezolizumab), Chemo (Chemotherapy), CPS (Combines positive score), Durva (Durvalumab), IC (Immune cell), ICI (Immune checkpoint inhibitor), NR (Not reported), PD-L1 (Programmed death ligand 1), Pembro (Pembrolizumab), PS (Performance status), TC (Tumour cell), Treme (Tremelimumab).

### Qualität der Studien:

<i>Author, year</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>F</i>	<i>G</i>
<i>Galsky 2019 (IMvigor310)</i>	+	+	+	-	-	+	+
<i>Alva 2020 (KEYNOTE361)</i>	+	-	-	?	?	?	?
<i>Powles 2020 (DANUBE)</i>	+	-	-	-	+	+	+

### Studienergebnisse:

- ICI combination therapy was associated with significantly better OS and PFS, higher CRR and longer DOR than chemotherapy alone (hazard ratio [HR]: 0.85, 95% confidence interval [CI]: 0.76-0.94, P Z 0.002; HR: 0.80, 95% CI: 0.71-0.90, P Z 0.0002; odds ratio [OR]: 1.48, 95% CI: 1.12-1.96, P Z 0.006; and mean difference: 1.39, 95% CI: 0.31-2.46, P Z 0.01, respectively).
- ICI-chemotherapy combination therapy was also associated with significantly better OS and PFS, higher ORR and CRR and longer DOR than chemotherapy alone. Although OS and PFS benefits of ICI combination therapy were larger in patients with high expression of programmed death-ligand 1 (PD-L1), PD-L1 low expression patients also had a benefit; HR for OS (high PD-L1: HR 0.79 versus low PD-L1: HR 0.89) and PFS (high PD-L1: HR 0.74 versus low PD-L1: HR 0.82).
- ICI monotherapy was not associated with better oncological outcomes but was associated with better safety outcomes than chemotherapy alone.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our analysis indicates that first-line ICI combination therapies confer a superior oncological benefit compared with standard chemotherapy in chemotherapy-eligible mUC patients. This superiority over chemotherapy remained intact even in our analyses focused on ICI-chemotherapy combination studies alone. In contrast, ICI monotherapy does not seem as an attractive alternative to chemotherapy alone in these patients when it comes to efficacy. However, ICI monotherapy offers a better safety profile than chemotherapy alone. Moreover, PD-L1 status alone is not a sufficiently robust, reliable and reproducible biomarker to guide treatment decision-making in chemotherapy eligible mUC. These findings may be valuable in determining personalized treatment strategies for chemotherapy-eligible mUC patients. However, the conclusions drawn from this study should be interpreted with caution, given that there is the heterogeneity of the population of interest, risk of bias and the nature of the RCTs evaluated whose data remain immature or unpublished.

### *Kommentare zum Review*

- Es liegt ein weiterer SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
  - Li H et al., 2022 [2]

---

### **Qu HC et al., 2019 [6].**

Efficacy and safety of chemotherapy regimens in advanced or metastatic bladder and urothelial carcinomas: an updated network meta-analysis.

## Fragestellung

“We aimed to comprehensively compare all possible regimens with GC or MVAC in randomized controlled trials (RCTs) by network meta-analysis.”

## Methodik

### Population:

- Advanced or metastatic urothelial carcinoma (AMUC)

### Intervention/ Komparator:

- Methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin (MVAC) or gemcitabine plus cisplatin (GC) with other strategies

### Endpunkte:

- Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and objective response rate (ORR)

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library up to 10 April 2019

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias & GRADE

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

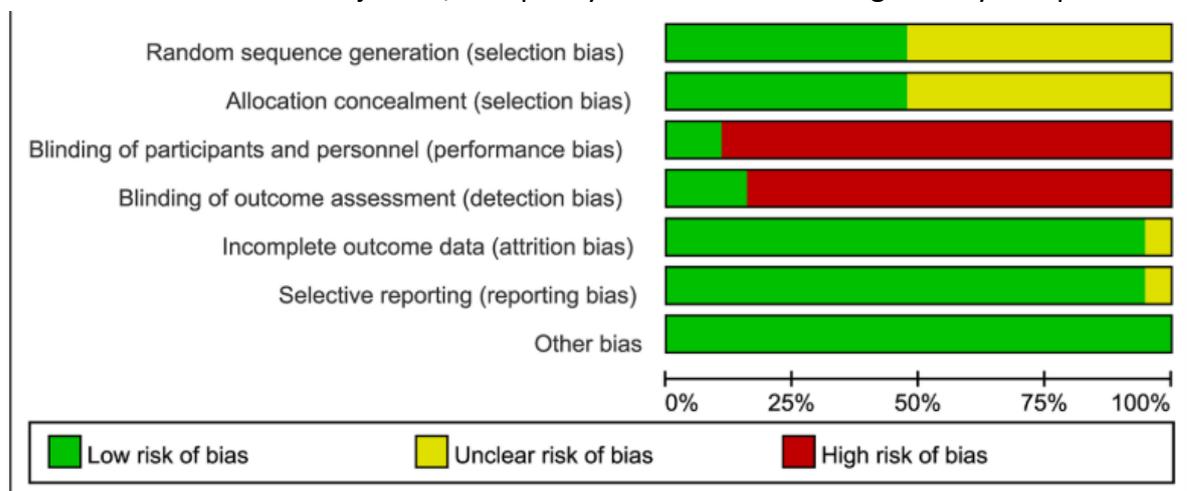
- A total of 19 trials that assessed 3,363 AMUC patients

### Charakteristika der Population:

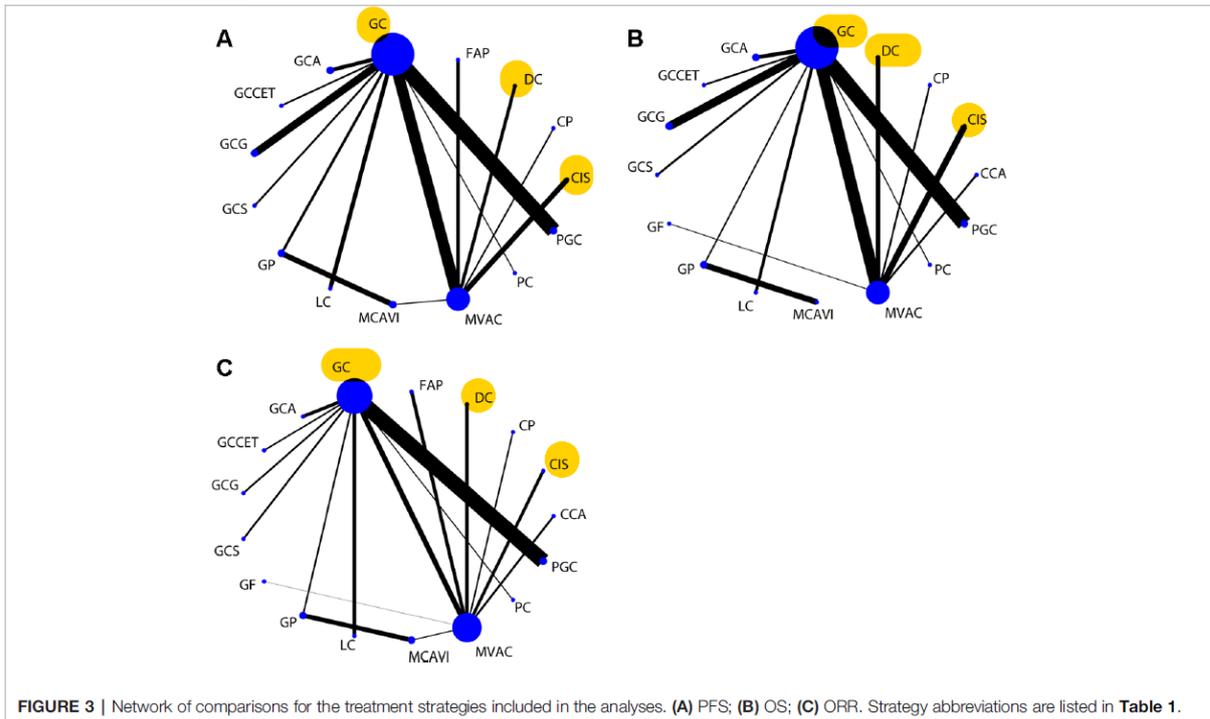
- The median age was 60–70 years old.
- Three articles included only advanced bladder cancer patients

### Qualität der Studien:

- All included studies were of RCT design, but in some studies, the generation of random sequences and random masking were not clearly described. Three studies were blinded (Bellmunt et al., 2012; Krege et al., 2014; Bellmunt et al., 2017). Because the main evaluation results are objective, the quality of the research was generally acceptable.



### Studienergebnisse:



- The inconsistency analysis showed that no global ( $p = 0.8229$ ) or local inconsistencies (inconsistency factor: 0.19; 95% CI: 0.00, 1.84) were detected.
- PFS:

Supplementary table 2. The PFS results of chemotherapy strategies according to their relative effect and reliable quality.

Interventions	Direct comparisons		Indirect comparisons		Network comparisons	
	LogHR(95%CI)	Quality	LogHR(95%CI)	Quality	LogHR(95%CI)	Quality
[...]						
GC vs.						
FAP			-0.11 (-0.48,0.26)	Moderate*	-0.11 (-0.48,0.26)	Moderate*
DC			<b>-0.42 (-0.80,-0.05)</b>	<b>Moderate*</b>	<b>-0.42 (-0.80,-0.05)</b>	<b>Moderate*</b>
CP			-0.13 (-0.64,0.38)	Low*‡	-0.13 (-0.64,0.38)	Low*‡
CIS			<b>-0.66 (-0.98,-0.34)</b>	<b>Moderate*</b>	<b>-0.66 (-0.98,-0.34)</b>	<b>Moderate*</b>
GCCET	-0.07 (-0.53,0.39)	Low*‡	NA	NA	-0.07 (-0.53,0.39)	Low*‡
DC vs.						
CP			0.29 (-0.29,0.88)	Low*‡	0.29 (-0.29,0.88)	Low*‡
CIS			-0.24 (-0.66,0.19)	Low*‡	-0.24 (-0.66,0.19)	Low*‡
GCCET			0.36 (-0.24,0.95)	Low*‡	0.36 (-0.24,0.95)	Low*‡

Abbreviations: CI: confidence intervals; LogOR: logarithm hazard ratio; NA: not available.

Bold means statistic difference ( $p < 0.05$ ).

\*: Study limitation; †: Large-scale effect; ‡: Imprecision; #: Incoherence.

- OS:

Supplementary table 3. The OS results of chemotherapy strategies according to their relative effect and reliable quality.

Interventions	Direct comparisons		Indirect comparisons		Network comparisons	
	LogHR(95%CI)	Quality	LogHR(95%CI)	Quality	LogHR(95%CI)	Quality
[...]						
GC vs.						
GC	0.13 (-0.20,0.45)	High	NA	NA	0.13 (-0.20,0.45)	high
GF			0.15 (-0.66,0.96)	Low*‡	0.15 (-0.66,0.96)	Low*‡
DC			-0.35 (-0.71,0.02)	Moderate*	-0.35 (-0.71,0.02)	Moderate*
CP			-0.09 (-0.60,0.42)	Low*‡	-0.09 (-0.60,0.42)	Low*‡
CIS			<b>-0.44 (-0.76,-0.12)</b>	<b>Moderate*</b>	<b>-0.44 (-0.76,-0.12)</b>	<b>Moderate*</b>
DC vs.						
CP			0.26 (-0.31,0.82)	Low*‡	0.26 (-0.31,0.82)	Low*‡
CIS			-0.09 (-0.50,0.31)	Low*‡	-0.09 (-0.50,0.31)	Low*‡

Abbreviations: CI: confidence intervals; LogOR: logarithm hazard ratio; NA: not available.

Bold means statistic difference (p<0.05).

\*: Study limitation; †: Large-scale effect; ‡: Imprecision; #: Incoherence.

- ORR:

Supplementary table 4. The ORR results of chemotherapy strategies according to their relative effect and reliable quality.

Interventions	Direct comparisons		Indirect comparisons		Network comparisons	
	logOR(95%CI)	Quality	logOR(95%CI)	Quality	logOR(95%CI)	Quality
[...]						
GC vs.						
GF			<b>4.96 (2.42,7.51)</b>	Low*‡	<b>4.96 (2.42,7.51)</b>	Low*‡
FAP			<b>0.87 (0.09,1.65)</b>	Low*‡	<b>0.87 (0.09,1.65)</b>	Low*‡
DC			<b>0.86 (0.09,1.64)</b>	Low*‡	<b>0.86 (0.09,1.64)</b>	Low*‡
CP			0.33 (-0.72,1.39)	Low*‡	0.33 (-0.72,1.39)	Low*‡
CIS			<b>1.68 (0.86,2.50)</b>	Low*‡	<b>1.68 (0.86,2.50)</b>	Low*‡
DC vs.						
CP			-0.53 (-1.65,0.58)	Low*‡	-0.53 (-1.65,0.58)	Low*‡
CIS			0.82 (-0.08,1.71)	Low*‡	0.82 (-0.08,1.71)	Low*‡

Abbreviations: CI: confidence intervals; LogOR: logarithm hazard ratio; NA: not available.

Bold means statistic difference (p<0.05).

\*: Study limitation; †: Large-scale effect; ‡: Imprecision; #: Incoherence.

- AE:

- The cluster results of safety outcomes and SAE (grade > = 3) included analyses of neutropenia, anemia, thrombocytopenia, infection, mucositis, and nausea/vomiting, which are frequently reported. The cluster analysis showed that regimens such as cisplatin, MCAVI, CP, LC, and DC had fewer SAEs but were also less effective.
- The cytotoxic drugs that have a weak effect on cancer cells may also have a weaker effect on normal cells.
- GC-related treatment strategies, such as GC, GCCET, GCS, GCA, and gemcitabine, cisplatin, and gefitinib (GCG), had similar SAE clusters

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In our analysis, PGC was superior to MVAC and GC in only the ORR results and superior to GC in the OS and PFS results but was not significantly different from MVAC. More individualized therapies with targeted drugs need to be studied.

#### *Anmerkungen zur Publikation*

- Zugelassene Wirkstoff(kombinationen) sind gelb markiert: Gemcitabin + Cisplatin (GC), Doxorubicin + Cisplatin (DC), Cisplatin (CIS).
- Keine Eingrenzung auf Erst-/Zweitlinie.
- Relevanz von ORR und PFS im Anwendungsgebiet unklar.

### **3.3 Leitlinien**

---

#### **Rouprôt M et al., 2022 [7,8]**

*European Association of Urology (EAU)*

EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma.

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

The European Association of Urology (EAU) Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Guidelines Panel has compiled these clinical guidelines to provide urologists with evidence-based information and recommendations for the management of upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC).

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Verfahren zur Konsensfindung nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren (vor Veröffentlichung im Jahr 2016) dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum des Updates:

- The search was restricted to articles published between May 29th 2020 and June 8th 2021. Databases searched included Pubmed, Ovid, EMBASE and both the Cochrane Central Register of Controlled Trials and the Cochrane Database of Systematic Reviews.
- For the 2023 UTUC Guidelines, new and relevant evidence has been identified, collated, and appraised through a structured assessment of the literature. The search was restricted to articles published between June 8th 2021 and May 4th 2022.

### LoE/GoR

- [...] the overall quality of the evidence which exists for the recommendation references used in this text are graded according to the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Levels of Evidence. For the Disease Management [...] chapters a system modified from the 2009 CEBM LEs has been used.
- The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'. The strength of each recommendation is determined by the balance between diserable and undiserable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

## **Recommendations 7.2. Metastatic disease**

### **7.3 Metastatic disease**

#### **7.3.1 *Clinical loco-regional lymph node metastases***

Evidence is lacking regarding the optimal management of clinical node-positive disease. Patients with clinically N+ UTUC should be offered first-line chemotherapy. In patients whose cancer responds or who have stable disease, maintenance avelumab can be offered [276]. Depending on the extent of the nodal disease (i.e., cN1/N2) surgical resection with LN dissection can be discussed after initial systemic therapy. In patients whose cancer progress, second-line treatment can be offered, similar to metastatic disease [277, 278].

#### **7.3.2 *Distant metastases***

##### **7.3.2.1 *Systemic treatments***

##### **7.3.2.1.1 First-line setting**

##### **7.3.2.1.1.1 Patients fit for cisplatin-based combination chemotherapy**

Upper tract UC and urothelial BC both respond to systemic platinum-based chemotherapy. A retrospective analysis of three RCTs showed that primary tumour location in the lower- or upper urinary tract had no impact on progression-free survival (PFS) or OS in patients with locally-advanced or metastatic UC treated with platinum-based combination chemotherapy [279]. Therefore, cisplatin-containing combination chemotherapy is the standard treatment for advanced or metastatic UTUC [2]. A number of cisplatin-containing chemotherapy regimens have proven efficacy although gemcitabine and cisplatin are the most widely used. The use of cisplatin-based chemotherapy is widely considered in patients with eGFR > 45 mL/min [279].

The efficacy of immunotherapy using PD1 or PD-L1 inhibitors has been evaluated in the first-line setting for the treatment of cisplatin/carboplatin-fit patients with metastatic UC, including those with UTUC [280]. First-line immune checkpoint inhibitors or the combination of platinum-based chemotherapy with immune checkpoint inhibitors have not resulted in positive significant survival advantages and are not currently recommended [281-283].

#### 7.3.2.1.1.2 Patients unfit for cisplatin-based combination chemotherapy

Carboplatin-based chemotherapy is recommended in patients unfit for cisplatin [2]. Carboplatin with gemcitabine is the preferred regimen [284], irrespective of PDL-1 status. In a recent critical re-analysis of RCTs comparing OS after cisplatin vs. carboplatin-based regimens in advanced UC, cisplatin conferred a minor OS benefit compared to carboplatin [285].

#### 7.3.2.1.1.3 Maintenance therapy after first-line platinum-based chemotherapy

Maintenance avelumab is recommended in patients with complete/partial response or stable disease after 4–6 cycles of platinum-based chemotherapy. Data from a phase III RCT showed that the use of avelumab maintenance therapy after 4 to 6 cycles of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin (started within 10 weeks of completion of first-line platinum-based chemotherapy) significantly prolonged OS as compared to best supportive care alone in those patients with advanced or metastatic UC who did not progress during, or responded to, first-line chemotherapy (HR: 0.69; 95% CI: 0.56–0.86) [276, 286]. An increase in median OS from 14 to 21 months was observed with avelumab. Although no subgroup analysis based on tumour location was available in this study, almost 30% of the included patients had UTUC. Similarly, in a phase II study comprising 108 patients with metastatic UC achieving at least stable disease on first-line platinum-based chemotherapy, maintenance pembrolizumab improved PFS compared to placebo (5.4 vs. 3.0 months) [287].

#### 7.3.2.1.1.4 Patients unfit for platinum-based combination chemotherapy

Pembrolizumab or atezolizumab are alternative choices for patients who are PD-L1 positive and not eligible/fit for platinum-based chemotherapy. In a single-arm phase II trial (n = 370) of cisplatin-ineligible UC, pembrolizumab monotherapy was associated with an objective response rate of 26% in 69 metastatic UTUC patients [288]. In the overall cohort, a PD-L1 expression of 10% was associated with a greater response rate to pembrolizumab. Treatment-related toxicity was in line with previous studies. In a single-arm phase II trial (n = 119) of cisplatin-ineligible UC, atezolizumab monotherapy was associated with an objective response rate of 39% in 33 (28%) metastatic UTUC patients [289]. Median OS in the overall cohort was 15.9 months and treatment-related toxicity was in line with previous studies [282].

### 7.3.3 Summary of evidence and recommendations for the treatment of metastatic UTUC

Summary of evidence	LE
Cisplatin-based combination chemotherapy can improve median survival.	2
Cisplatin-containing combination chemotherapy is the standard of care in advanced or metastatic patients fit enough to tolerate cisplatin.	1b
Carboplatin-based combination chemotherapy offers a survival benefit in cisplatin unfit patients.	1b
Non-platinum combination chemotherapy has not been tested against standard chemotherapy in patients who are fit or unfit for cisplatin combination chemotherapy.	4
Maintenance avelumab is associated with an OS advantage compared with best supportive care in patients who did not have disease progression after 4 to 6 cycles of gemcitabine plus either cisplatin or carboplatin.	1b
PD-1 inhibitor pembrolizumab has been approved for patients who have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy and did not receive previous immune therapy based on the results of a phase III trial.	1b
PD-L1 inhibitor atezolizumab has been approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy and did not receive previous immune therapy based on the results of a phase II trial.	2a
PD-1 inhibitor nivolumab has been approved for patients whose disease has progressed during or after previous platinum-based chemotherapy and did not receive previous immune therapy based on the results of a phase II trial.	2a
PD-1 inhibitor pembrolizumab has been approved for patients with advanced or metastatic UC unfit for platinum-based first-line chemotherapy based on the results of a phase II trial but use of pembrolizumab is restricted to PD-L1 positive patients.	2a

PD-L1 inhibitor atezolizumab has been approved for patients with advanced or metastatic UC unfit for platinum-based first-line chemotherapy based on the results of a phase II trial, but use of atezolizumab is restricted to PD-L1 positive patients.	2a
Erdafitinib was associated with radiological response in platinum-refractory patients with locally-advanced or metastatic UC and <i>FGFR</i> DNA genomic alterations ( <i>FGFR2/3</i> mutations or <i>FGFR3</i> fusions).	2a
Enfortumab vedotin was associated with OS benefit in patients who had previously received platinum-containing chemotherapy and experienced disease progression during or after treatment with a PD-1 or PD-L1 inhibitor.	1b
Palliative nephroureterectomy can improve quality of life by controlling symptomatic disease.	3
RNU can confer a survival benefit in highly selected patients.	4

Recommendations	Strength rating
<b><i>First-line treatment for platinum-eligible patients</i></b>	
Offer platinum combination chemotherapy to platinum-eligible patients.	Strong
Offer cisplatin-based chemotherapy with gemcitabine/cisplatin or HD-MVAC to cisplatin-eligible patients.	Strong
Offer maintenance avelumab to patients who did not have disease progression after 4 to 6 cycles of gemcitabine plus cisplatin/carboplatin.	Strong
<b><i>First-line treatment in patients ineligible for cisplatin or carboplatin</i></b>	
Offer gemcitabine/carboplatin chemotherapy to cisplatin-ineligible patients.	Strong
Offer checkpoint inhibitors pembrolizumab or atezolizumab to patients with PD-L1 positive tumours.	Weak

276. Powles, T., *et al.* Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2020. 383: 1218.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945632/>
277. Piontkowski, A.J., *et al.* Benefit of lymph node dissection in cN+ patients in the treatment of upper tract urothelial carcinoma: Analysis of NCDB registry. *Urol Oncol*, 2022. 40: 409.e9.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35623996/>
278. Shigeta, K., *et al.* Does neoadjuvant chemotherapy have therapeutic benefit for node-positive upper tract urothelial carcinoma? Results of a multi-center cohort study. *Urol Oncol*, 2022. 40: 105.e19.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454822/>
279. Moschini, M., *et al.* Impact of Primary Tumor Location on Survival from the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Advanced Urothelial Cancer Studies. *J Urol*, 2018. 199: 1149.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158104/>
280. Gust, K.M., *et al.* Update on systemic treatment of upper tract urothelial carcinoma: a narrative review of the literature. *Transl Androl Urol*, 2021. 10: 4051.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34804847/>
281. Powles, T., *et al.* Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 931.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051178/>
282. Galsky, M.D., *et al.* Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 395: 1547.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416780/>
283. Powles, T., *et al.* Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1574.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971005/>
284. De Santis, M., *et al.* Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 191.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162575/>
285. Richters, A., *et al.* Evidence or Prejudice? Critical Re-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Overall Survival After Cisplatin Versus Carboplatin-Based Regimens in Advanced Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2022. 20: e346.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35039230/>

286. Powles, T., *et al.* Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol*, 2020. 38: LBA1.  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.18\\_suppl.LBA1](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1)
287. Galsky, M.D., *et al.* Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1797.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271672/>
288. Vuky, J., *et al.* Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 2658.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552471/>
289. Balar, A.V., *et al.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017. 389: 67.

---

## Witjes JA et al., 2023 [9,10].

*European Association of Urology (EAU)*

EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer.

### Zielsetzung/Fragestellung

The European Association of Urology (EAU) Guidelines Panel for Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (MIBC) have prepared these guidelines to help urologists assess the evidence-based management of MIBC and to incorporate guideline recommendations into their clinical practice.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum des 2023 Updates:

- For the 2023 MIBC Guidelines, new and relevant evidence has been identified, collated and appraised through a structured assessment of the literature. A broad and comprehensive literature search, covering all sections of the MIBC Guideline was performed. The search was limited to English language publications. Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between June 11th, 2021 and May 4th 2022.

#### LoE/ GoR

- [...] classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence.
- The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'. The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the

evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

## Recommendations

### 7.7 Metastatic disease

#### 7.7.1 Introduction

The treatment of metastatic UC had remained largely unchanged since pivotal trials published over 20 years ago set the standard of care for first-line treatment with cisplatin-based combinations demonstrating an OS benefit. In the past few years this long-standing paradigm has been challenged by several large studies investigating the benefit of immunotherapy using checkpoint inhibitors. Moreover, novel compounds including both targeted therapy and antibody-drug conjugates have been successfully tested and approved in later treatment lines.

#### 7.7.2 First-line systemic therapy for metastatic disease

In general, patients with untreated metastatic UC can be divided into three broad categories: fit for cisplatin-based chemotherapy, fit for carboplatin-based chemotherapy (but unfit for cisplatin) and unfit for any platinum-based chemotherapy.

*Definitions: 'Fit for cisplatin, fit for carboplatin, unfit for any platinum-based chemotherapy'*

An international survey among BC experts [469] was the basis for a consensus statement on how to classify patients unfit for cisplatin-based chemotherapy. At least one of the following criteria must be present: PS > 1; GFR ≤ 60 mL/min; grade ≥ 2 audiometric hearing loss; grade ≥ 2 peripheral neuropathy or New York Heart Association (NYHA) class III heart failure [470]. Around 50% of patients with BC are not eligible for cisplatin-based chemotherapy [470]. Renal function assessment is of utmost importance for treatment selection. Measuring GFR with radioisotopes (<sup>99m</sup>Tc DTPA or <sup>51</sup>Cr-EDTA) is recommended in equivocal cases.

Cisplatin has also been administered in patients with a lower GFR (40–60 mL/min) using different split-dose schedules. The respective studies were mostly small phase I and II trials in different settings (neoadjuvant and advanced disease) demonstrating that the use of split-dose cisplatin is feasible and appears to result in encouraging efficacy [468, 471, 472]. However, no prospective RCT has compared split-dose cisplatin with conventional dosing.

Most patients that are deemed unfit for cisplatin are able to receive carboplatin-based chemotherapy. However, some patients are deemed unfit for any platinum-based chemotherapy, i.e. both cisplatin and carboplatin. Patient are unfit for any platinum-based chemotherapy in case of PS > 2, GFR < 30 mL/min or the combination of PS 2 and GFR < 60 mL/min since the outcome in this patient population is poor regardless of platinum-based treatment or not [473]. Patients with multiple comorbidities may also be poor candidates for platinum-based chemotherapy. Definitions of platinum-eligibility for first-line treatment of metastatic UC are summarised in Table 7.2.

**Table 7.2: Definitions of platinum-eligibility for first-line treatment of metastatic urothelial carcinoma**

Platinum-eligible		Platinum-ineligible
Cisplatin-eligible	Carboplatin-eligible	
ECOG PS 0-1 <i>and</i>	ECOG PS 2 <i>or</i> GFR 30–60 mL/min	Any of the following: GFR < 30 mL/min
GFR > 50–60 mL/min <i>and</i>	<i>or</i> not fulfilling other cisplatin-eligibility criteria	
Audiometric hearing loss grade < 2 <i>and</i>		ECOG PS > 2
Peripheral neuropathy grade < 2 <i>and</i>		ECOG PS 2 <i>and</i> GFR < 60 mL/min
Cardiac insufficiency NYHA class < III		Comorbidities > Grade 2

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GFR = glomerular filtration rate; NYHA = New York Heart Association; PS = performance status.

#### 7.7.2.1 *First-line chemotherapy in patients fit for cisplatin*

Cisplatin-containing combination chemotherapy has been the standard of care since the late 1980s demonstrating an OS of 12 to 14 months in different series (for a review see [474]). Methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin and GC achieved survival of 14.8 and 13.8 months, respectively [475]. Overall response rates were 46% for MVAC and 49% for GC. The lower toxicity of GC [204] compared to standard MVAC has resulted in GC becoming the standard regimen.

Dose-dense MVAC combined with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is less toxic and more efficacious than standard MVAC in terms of, complete response (CR), and 2-year OS. However, there is no significant difference in median survival between the two regimens [476, 477]. Further intensification of treatment using paclitaxel, cisplatin and gemcitabine (PCG) triple regimen did not result in a significant improvement in OS in the intention-to-treat (ITT) population of a phase III RCT, comparing PCG to GC [478]. Similarly, the addition of the angiogenesis inhibitor bevacizumab to GC did not result in OS improvement [479].

The disease sites have an impact on long-term survival. In LN-only disease, 20.9% of patients were alive at five years compared to only 6.8% of patients with visceral metastases [475]. In the trials with long-term follow-up approximately 10-15% of patients with metastatic UC are alive at 5 years and longer, suggesting a sustained benefit from cisplatin-based chemotherapy in a minority of patients [475, 477].

Carboplatin-containing chemotherapy is not considered to be equivalent to cisplatin-based combinations, and should not be considered interchangeable or standard in patients fit for cisplatin. A comparative analysis of four randomised phase II trials of carboplatin vs. cisplatin combination chemotherapy demonstrated lower CR rates and shorter OS for the carboplatin arms [480]. Recently, a retrospective study highlighted the importance of applying cisplatin in cisplatin-eligible patients in order to maintain benefit [481].

#### 7.7.2.2 *First-line chemotherapy in patients fit for carboplatin (but unfit for cisplatin)*

Up to 50% of patients are not fit for cisplatin-containing chemotherapy but most may be candidates for carboplatin [470]. The first randomised phase II/III trial in this setting was conducted by the EORTC and compared two carboplatin-containing regimens (methotrexate/carboplatin/vinblastine [M-CAVI] and gemcitabine/carboplatin [GemCarbo]) in patients unfit for cisplatin. The EORTC definitions for eligibility were GFR < 60 mL/min and/or PS 2. Severe acute toxicity was 13.6% with GemCarbo vs. 23% with M-CAVI, while the ORR was 42% for GemCarbo and 30% for M-CAVI, respectively [473]. Based on these results the combination of carboplatin and gemcitabine should be considered a standard of care in this patient group.

Combinations of gemcitabine and paclitaxel have been studied as first-line treatment and produced response rates between 38% and 60% but has never been tested in RCTs [482-484]. A randomised phase II trial assessed the efficacy and tolerability profile of two vinflunine-based regimens (vinflunine/gemcitabine vs. vinflunine/carboplatin). Both regimens showed equal ORR and OS with less haematologic toxicity for the combination of vinflunine/gemcitabine [485]. Non-platinum combination chemotherapy is nevertheless not recommended for first-line use in platinum-eligible patients.

The use of single-agent chemotherapy has been associated with varying response rates. Responses with single agents are usually short, complete responses are rare, and no long-term DFS/OS has been reported. It is not recommended for first-line treatment of metastatic UC.

### 7.7.2.3 *Integration of immunotherapy in the first-line chemotherapy treatment of patients fit for platinum (cisplatin or carboplatin)*

#### 7.7.2.3.1 Immunotherapy combination approaches

In 2020, the results of three phase III trials have been published investigating the use of immunotherapy in the first-line setting for platinum-eligible patients. The first trial to report was IMvigor130 investigating the combination of the PD-L1 inhibitor atezolizumab plus platinum-gemcitabine chemotherapy vs. chemotherapy plus placebo vs. atezolizumab alone [486]. The primary endpoint of PFS benefit for the combination vs. chemotherapy alone in the ITT group was reached (8.2 months vs. 6.3 months [HR: 0.82, 95% CI: 0.70–0.96; one-sided,  $p = 0.007$ ]) while OS was not significant at the interim analysis after a median follow-up of 11.8 months. The small PFS benefit in the absence of an OS benefit has raised questions of its clinical significance. Due to the sequential testing design, the comparison of chemotherapy vs. atezolizumab alone has not yet been formally performed.

The KEYNOTE 361 study had a very similar design using the PD-1 inhibitor pembrolizumab plus platinum-gemcitabine vs. chemotherapy plus placebo vs. pembrolizumab alone. The results of the primary endpoints of PFS and OS for the comparison of pembrolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy plus placebo in the ITT population showed no benefit for the combination [487].

DANUBE compared the immunotherapy combination (IO-IO) of CTLA-4 inhibitor tremelimumab and PD-L1 inhibitor durvalumab with chemotherapy alone or durvalumab alone [488]. The co-primary endpoint of improved OS for the IO-IO combination vs. chemotherapy was not reached in the ITT group nor was the OS improved for durvalumab monotherapy vs. chemotherapy in the PD-L1-positive population.

In conclusion, these three trials do not support the use of combination of PD-1/L1 checkpoint inhibitors plus chemotherapy or the IO-IO combination as first-line treatment.

#### 7.7.2.3.2 Use of first-line single-agent immunotherapy in patients unfit for cisplatin-based chemotherapy

Based on the results of two single-arm phase II trials [489, 490] the checkpoint inhibitors pembrolizumab and atezolizumab have been approved by the U.S. FDA and the EMA for first-line treatment in cisplatin-unfit patients in case of positive PD-L1 status. PD-L1 positivity for use of pembrolizumab is defined by immunohistochemistry as a CPS of  $\geq 10$  using the Dako 22C33 platform and for atezolizumab as positivity of  $\geq 5\%$  tumour-infiltrating immune cells using Ventana SP142.

Pembrolizumab was tested in 370 patients with advanced or metastatic UC ineligible for cisplatin, showing an ORR of 29% and CR in 7% of patients [489]. Atezolizumab was evaluated in the same patient population in a phase II trial ( $n = 119$ ) showing an ORR of 23% with 9% of patients achieving CR [490].

The trials IMvigor 130, Keynote 361 and DANUBE all included an experimental arm with immunotherapy alone using atezolizumab, pembrolizumab and durvalumab, respectively [486–488]. No benefit in terms of PFS or OS for the use of single-agent immunotherapy compared to platinum-based chemotherapy was found. The combination of carboplatin/gemcitabine therefore is considered the preferred first-line treatment choice for patients ineligible for cisplatin but eligible for carboplatin.

#### 7.7.2.3.3 Switch maintenance with immunotherapy after platinum-based chemotherapy

A randomised phase II trial evaluated switch maintenance treatment with pembrolizumab in patients achieving at least stable disease on platinum-based first-line chemotherapy. The primary endpoint of PFS was met (5.4 months vs. 3.0 months, HR: 0.65,  $p = 0.04$ ) but not the secondary endpoint of OS (22 months vs. 18.7 months, HR: 0.91, 95% CI: 0.52–1.59) [491].

The JAVELIN Bladder 100 study investigated the impact of switch maintenance with the PD-L1 inhibitor avelumab after initial treatment with platinum-gemcitabine chemotherapy. Patients achieving at least stable disease or better after 4–6 cycles of platinum-gemcitabine were randomised to avelumab or best supportive care (BSC). Overall survival was the primary endpoint which improved to 21.4 months with avelumab compared to 14.3 months with BSC (HR: 0.69, 95% CI: 0.56–0.86;  $p < 0.001$ ). Of patients who discontinued BSC and received subsequent treatment 53% received immunotherapy. Immune-related AEs occurred in 29% of all patients and 7% experienced grade 3 complications [492].

In conclusion, maintenance IO with avelumab is a standard of care for all patients with disease stabilisation on first-line platinum-based chemotherapy.

#### 7.7.2.4 Treatment of patients unfit for any platinum-based chemotherapy

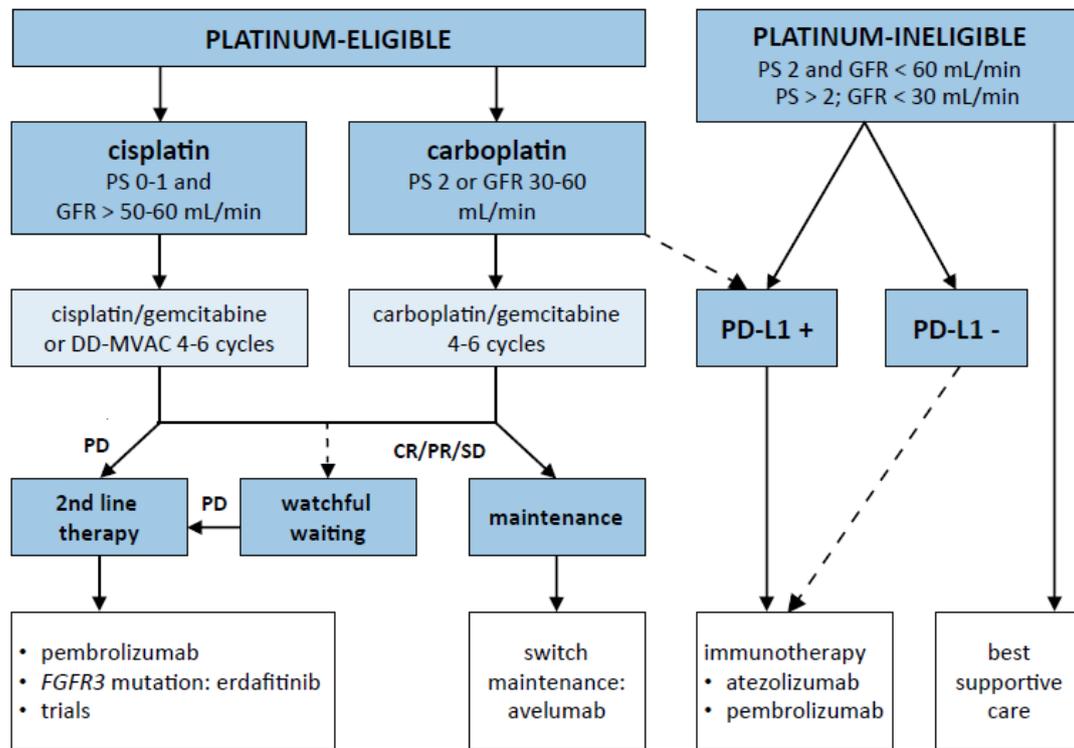
Very limited data exist regarding the optimal treatment for this patient population which is characterised by severely impaired PS (PS > 2) and/or severely impaired renal function (GFR < 30 mL/min). Historically, the outcome in this patient group has been poor. Best supportive care has often been chosen instead of systemic therapy. Most trials evaluating alternative treatment options to cisplatin-based chemotherapy did not focus specifically on this patient population thereby making interpretation of data difficult. The FDA (but not EMA) has approved pembrolizumab and atezolizumab as first-line treatment for patients not fit to receive any platinum-based chemotherapy regardless of PD-L1 status based on the results of two single-arm phase II trials [489, 490]. These trials have not reported how many patients were unfit for any platinum-based chemotherapy.

#### 7.7.9 Summary of evidence and guidelines for metastatic disease

Summary of evidence	LE
In a first-line setting, PS and the presence or absence of visceral metastases are independent prognostic factors for survival.	1b
In a second-line setting, negative prognostic factors are: liver metastasis, PS $\geq 1$ and low haemoglobin (< 10 g/dL).	1b
Cisplatin-containing combination chemotherapy can achieve median survival of up to 14 months, with long-term DFS reported in ~15% of patients with nodal disease and good PS.	1b
Single-agent chemotherapy provides low response rates of usually short duration.	2a
Carboplatin combination chemotherapy is less effective than cisplatin-based chemotherapy in terms of complete response and survival.	2a
There is no defined standard therapy for platinum chemotherapy-unfit patients with advanced or metastatic UC.	2b
Post-chemotherapy surgery after partial or complete response may contribute to long-term DFS in highly selected patients.	3
Zoledronic acid and denosumab have been approved for supportive treatment in case of bone metastases of all cancer types including UC, as they reduce and delay skeletal related events.	1b
PD-1 inhibitor pembrolizumab has been approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase III trial.	1b
Enfortumab vedotin after prior platinum chemotherapy and checkpoint inhibitor immunotherapy has demonstrated a significant survival benefit as compared to chemotherapy.	1b
PD-1 inhibitor atezolizumab is approved for patients with advanced or metastatic UC unfit for cisplatin-based chemotherapy in case of high PD-L1 expression defined as tumour-infiltrating immune cells covering $\geq 5\%$ of the tumour area using the SP142 assay.	1b
PD-1 inhibitor pembrolizumab is approved for patients with advanced or metastatic UC unfit for any platinum-based chemotherapy in case of high PD-L1 expression defined as CPS of $\geq 10$ using the Dako 22C33 platform (EMA; FDA approval independent of PD-L1 status).	1b
The combination of chemotherapy plus pembrolizumab or atezolizumab and the combination of durvalumab and tremelimumab have not demonstrated OS survival benefit compared to platinum-based chemotherapy alone.	1b
Switch maintenance with the PD-L1 inhibitor avelumab has demonstrated significant OS benefit in patients achieving at least stable disease on first-line platinum-based chemotherapy.	1b

Recommendations	Strength rating
<b>First-line treatment for platinum-fit patients</b>	
Use cisplatin-containing combination chemotherapy with GC or HD-MVAC.	Strong
In patients unfit for cisplatin but fit for carboplatin, use the combination of carboplatin and gemcitabine.	Strong
In patients achieving stable disease, or better, after first-line platinum-based chemotherapy, use maintenance treatment with PD-L1 inhibitor avelumab.	Strong
<b>First-line treatment in patients unfit for platinum-based chemotherapy</b>	
Consider checkpoint inhibitors pembrolizumab or atezolizumab in case of high PD-L1 expression (for definitions see text).	Weak

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



468. Hussain, S.A., *et al.* A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*, 2012. 3: 855. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22741006/>
469. Galsky, M.D., *et al.* A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376284/>
470. Galsky, M.D., *et al.* Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2432. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555688/>
471. Hussain, S.A., *et al.* A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*, 2004. 91: 844. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292922/>
472. Morales-Barrera, R., *et al.* Cisplatin and gemcitabine administered every two weeks in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 1816. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22595043/>
473. De Santis, M., *et al.* Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 5634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786668/>



474. Bellmunt, J., *et al.* New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol*, 2012. 39: 598.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040256/>
475. von der Maase, H., *et al.* Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 4602.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034041/>
476. Sternberg, C.N., *et al.* Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 2638.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11352955/>
477. Sternberg, C.N., *et al.* Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*, 2006. 42: 50.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330205/>
478. Bellmunt, J., *et al.* Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1107.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22370319/>
479. Rosenberg, J.E., *et al.* Randomized Phase III Trial of Gemcitabine and Cisplatin With Bevacizumab or Placebo in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma: Results of CALGB 90601 (Alliance). *J Clin Oncol*, 2021. 39: 2486.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34411111/>
480. Galsky, M.D., *et al.* Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*, 2012. 23: 406.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21543626/>
481. Bamias, A., *et al.* Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Ann Oncol*, 2018. 29: 361.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077785/>
482. Sternberg, C.N., *et al.* Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer*, 2001. 92: 2993.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11753976/>
483. Meluch, A.A., *et al.* Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 3018.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11408496/>
484. Calabro, F., *et al.* Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer*, 2009. 115: 2652.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19396817/>
485. De Santis, M., *et al.* Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol*, 2016. 27: 449.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673352/>
486. Galsky, M.D., *et al.* Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 395: 1547.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416780/>
487. Powles, T., *et al.* Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 931.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051178/>
488. Powles, T., *et al.* Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1574.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971005/>
489. Balar, A.V., *et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017. 18: 1483.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967485/>
490. Balar, A.V., *et al.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017. 389: 67.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939400/>
491. Galsky, M.D., *et al.* Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1797.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271672/>
492. Powles, T., *et al.* Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2020. 383: 1218.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945632/>

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [4,5]**

Bladder cancer: diagnosis and management

2019 surveillance of bladder cancer: diagnosis and management (NICE guideline NG2)[5]

**Zielsetzung/Fragestellung**

This guideline does not include recommendations covering every detail of the diagnosis and treatment of bladder cancer. Instead this guideline has tried to focus on those areas of clinical practice (i) that are known to be controversial or uncertain; (ii) where there is identifiable practice variation; (iii) where there is a lack of of high quality evidence; or (iv) where NICE guidelines are likely to have most impact.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Keine formalen Konsensusprozesse, jedoch externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist als Hintergrundtext dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: zuletzt 07.2019

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Library, Medline and Premedline 1946 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards, Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) 1899 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1956 onwards], Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) 1937 onwards, Allied & Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards, Psycinfo 1806 onwards. [...] June 2014 should be considered the starting point for searching for new evidence.
- Surveillance report: studies published between 1 April 2014 and 20 November 2018. Immunotherapy is currently limited to use within the cancer drugs fund. [...] we will not be covering immunotherapy in this surveillance review.

LoE/GoR

*Tabelle 5: Overall quality of outcome evidence in GRADE*

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made.

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have an intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

#### Sonstige methodische Hinweise

- NICE's surveillance team checked whether recommendations in bladder cancer: diagnosis and management (NICE guideline NG2) remain up to date [10]. After considering all evidence and other intelligence and the impact on current recommendations, [...] decided that no update is necessary.

### **Recommendations: 6 Managing locally advanced or metastatic bladder cancer**

#### 6.1.1 First-line chemotherapy

Clinical question: What is the optimal first-line chemotherapy regimen for patients with incurable locally advanced or metastatic bladder cancer?

Evidence Statements

##### *Cisplatin-based chemotherapy*

One phase II trial (Hillcoat et al., 1989) of 108 participants provided low quality evidence that there was no difference in overall survival between those treated with single agent Cisplatin (C) therapy or a combination of Cisplatin and Methotrexate (CM). Time to progression was longer with CM, but this difference was only significant during the first 12 months of therapy. Toxicity was greater in the CM arm, including haematological toxicity (26% vs. 7%) and mucositis (19% vs. 0%). Single agent Cisplatin was also compared to MVAC in one trial of 246 participants (Loehrer et al., 1992). Overall survival and progression-free survival were greater for MVAC than Cisplatin alone (low quality evidence). At 6-year follow-up, MVAC still showed a survival advantage over Cisplatin (Saxman et al., 1997). However, combined MVAC was more toxic than Cisplatin, with increased rates of grade 3-4 leukopenia, granulocytopenic fever, and mucositis. There were no differences in treatment-related mortality (4% vs. 0%). There was no evidence about health-related quality of life.

One trial (220 participants) of moderate quality reported increased duration of overall survival (14.2 months vs. 9.3 months) and time-to-progression (9.4 months vs. 6.1 months) with MVAC and granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) compared to Docetaxel and Cisplatin with GCSF (Bamias et al., 2004). There were no differences in rates of grade 3-4 thrombocytopenia or anaemia. Neutropenia (36% vs. 19%) and neutropenic sepsis were more common in the MVAC arm. There were no differences in treatment-related mortality. One moderate quality trial (263 participants) compared high-dose intensity MVAC and GCSF (HD-MVAC) with classic MVAC (Sternberg et al., 2001a/2006). After a median of 7.3 years follow-up, HD-MVAC produced a small improvement in risk of death and risk of progression. There were lower rates of whole blood cell toxicity and neutropenic fever with HD-MVAC, with no differences between arms for thrombocytopenia, mucositis and treatment-related mortality. Health-related quality of life was not reported.

One phase III trial (405 participants) of MVAC versus Gemcitabine and Cisplatin (GC) providing high quality evidence reported no differences in overall survival and progression-

free survival between trial arms (von der Maase et al., 2000/2005). Rates of grade 3-4 anaemia and thrombocytopenia were greater in the GC arm, whereas neutropenia and neutropenic sepsis were more common in the MVAC arm. Mean quality of life scores were not reported but the authors state that quality of life (as measured by the EORTC QLQ C30) was maintained on both arms throughout the study with improvements in emotional functioning and pain. One observational study, where oncology professionals were interviewed as patient representatives, provided very low quality evidence that respondents were more likely to choose GC over MVAC for a reduced incidence of neutropenic sepsis, mucositis, or serious weight loss. Respondents were more willing to accept GC over MVAC even when a hypothetical life expectancy was reduced from 60 weeks to 45 weeks.

One randomised phase III trial (130 patients) of dose dense MVAC versus dose dense GC provided low quality evidence of no difference in overall survival or progression-free survival between groups. Grade 3-5 toxicities were reported in 50% of the DD-MVAC group and 44% of the DD-GC group. Two toxicity-related deaths were both in the DD-MVAC arm due to non-neutropenic sepsis (Bamias et al., 2013).

GC was compared with Paclitaxel, Gemcitabine and Cisplatin (PCG) in one randomised phase II trial of 85 patients (Lorusso et al., 2005) and one randomised phase III trial of 626 participants (Bellmunt et al., 2012). The phase III trial provided high quality evidence of no difference in overall survival and progression-free survival between trial arms. However, there was a small effect in the subgroup of patients with primary bladder tumours, with longer overall survival in patients treated with PCG (15.9 vs. 11.9 months, HR 0.80, 95% CI 0.66 to 0.97). Grade 3-4 thrombocytopenia was more common in the GC arm, and grade 3-4 neutropenia was more common in the PCG arm (64% vs. 51%). Health-related quality of life was not reported.

Bamias, A et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(2): 220-228.

Bamias, A et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Annals of Oncology* 2013; 24(4): 1011-1017.

Bellmunt, J et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(10): 1107-1113.

Hillcoat, BL et al. A randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus methotrexate in advanced cancer of the urothelial tract. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7(6): 706-709.

Loehrer, PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10(7): 1066-1073.

Lorusso, V et al. Randomised, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncology Reports* 2005; 13(2): 283-287.

Saxman, SB et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(7): 2564-2569.

Sternberg, CN et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *Journal of Clinical Oncology* 2001a; 19(10): 2638-2646.

Sternberg, CN et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *European Journal of Cancer* 2006; 42(1): 50-54.

von der Maase, H et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(17): 3068-3077.

von der Maase, H et al. Long-term-survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(21): 4602-4608.

#### *Cisplatin-based versus carboplatin-based chemotherapy*

Bellmunt et al. (1997) provided low quality evidence, comparing MVAC with methotrexate, carboplatin and vinblastine (M-CAVI) in 47 patients. Median disease-related survival was greater in the MVAC arm (hazard ratios were not reported). There were no differences in toxicity between arms. The study was terminated early and failed to reach accrual target. One underpowered trial (84 participants), which was closed early for slow accrual provided very low quality evidence comparing MVAC with carboplatin and paclitaxel (CaP) (Dreicer et al., 2004). There were no differences between arms for overall survival and progression-free survival. Rates of neutropenia and anaemia were higher in the MVAC arm, but there were no differences in rates of thrombocytopenia and treatment-related mortality. It was reported that there were no differences in quality of life over time by treatment arm, but low numbers of participants were assessed for quality of life, which limits the precision of this outcome. One underpowered trial (110 participants) provided very low quality evidence of no difference in overall survival, time-to-progression, and toxicity between patients treated with Gemcitabine and Cisplatin versus Gemcitabine and Carboplatin (Dogliotti et al., 2007).

Four trials comparing cisplatin-based chemotherapy with carboplatin-based chemotherapy were included in the meta-analysis by Galsky et al. (2012). Very low quality evidence from two studies showed no difference in survival rate at 12 months (RR 0.76, 95% CI 0.56 to 1.07). Progression-free survival was not reported consistently across studies and could not be pooled in a meta-analysis. Therefore, overall tumour response rates and complete tumour response rates were pooled and risk ratios (95% CIs) were calculated. A partial tumour response was defined as a 50% reduction in bidimensional tumour measurements and a complete response as a resolution of radiographic abnormalities. A majority of patients had a performance status of 0 to 1 with adequate renal function. The meta-analysis demonstrated a higher likelihood of achieving an overall response (RR 1.34, 95% CI 1.04 to 1.71) and a complete response (RR 3.54, 95% CI 1.48 to 8.49) with cisplatin-based chemotherapy. However, this analysis is based on three small phase II studies and one phase III trial which was closed early due to poor accrual. The chemotherapy agents used and the doses of carboplatin used differed across studies.

#### *Chemotherapy in 'unfit' patients*

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

Bellmunt, J et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80(10): 1966-1972.

De Santis, M et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(2): 191-199.

Dogliotti, L et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *European Urology* 2007; 52(1): 134-141.

Reicer, R et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004; 100(8): 1639-1645.

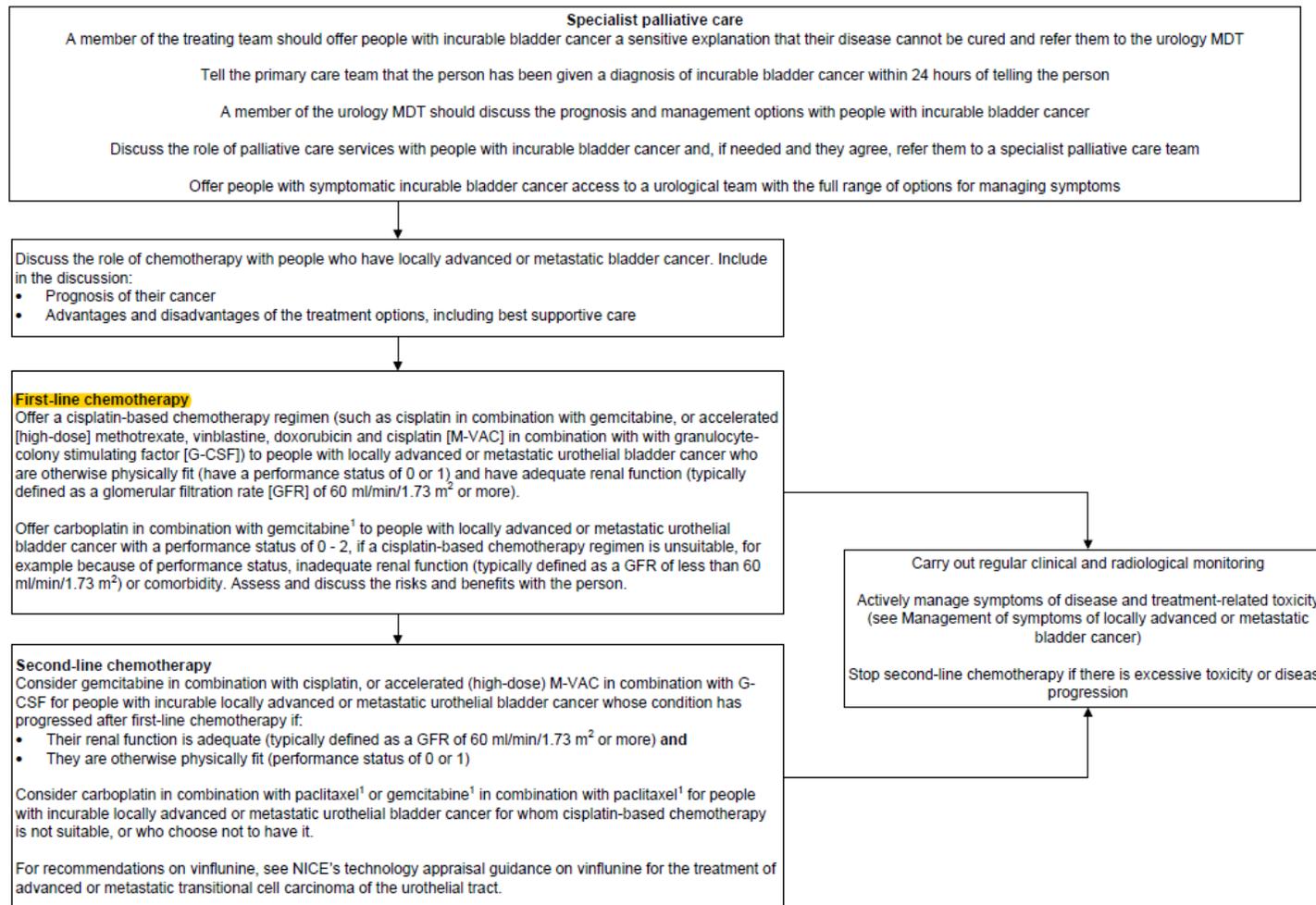
Galsky, MD et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology* 2012; 23(2): 406-410.

<b>Recommendations</b>	<p><b>Discuss the role of first-line chemotherapy with people who have locally advanced or metastatic bladder cancer. Include in your discussion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prognosis of their cancer and</li> <li>• advantages and disadvantages of the treatment options, including best supportive care.</li> </ul> <p><b>Offer a cisplatin-based chemotherapy regimen (such as cisplatin in combination with gemcitabine, or accelerated [high-dose] methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin [M-VAC] in combination with granulocyte-colony stimulating factor [G-CSF]) to people with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer who are otherwise physically fit (have an Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status of 0 or 1) and have adequate renal function (typically defined as a glomerular filtration rate [GFR] of 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> or more).</b></p> <p><b>Offer carboplatin in combination with gemcitabine<sup>h</sup> to people with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer with an ECOG performance status of 0 - 2, if a cisplatin-based chemotherapy regimen is unsuitable, for example, because of ECOG performance status, inadequate renal function (typically defined as a GFR of less than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) or comorbidity. Assess and discuss the risks and benefits with the person.</b></p> <p><b>For people having first-line chemotherapy for locally advanced or metastatic bladder cancer:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• carry out regular clinical and radiological monitoring and</li> <li>• actively manage symptoms of disease and treatment-related toxicity and</li> <li>• stop first-line chemotherapy if there is excessive toxicity or disease progression.</li> </ul>
Relative value placed on the outcomes considered	<p>All the outcomes specified in the PICO were reported in the evidence. The GDG considered progression-free survival, overall survival, and toxicity as the most important outcomes.</p> <p>Improvements in these outcomes were considered the most meaningful endpoints for patients/patient care. Survival is threatened by metastatic or locally advanced disease and overall prognosis is poor. Therefore, significant improvement in survival associated with chemotherapy treatment is considered to be an important outcome. Chemotherapy treatments have toxic adverse events so the GDG considered regimens delivering lower levels of toxicity.</p> <p>Tumour response was not specified in the PICO but was reported in the systematic review of cisplatin versus non-cisplatin based chemotherapy (Galsky, 2012) as no other outcomes could be pooled. Tumour response was considered by the GDG as a surrogate outcome for treatment effectiveness.</p>
Quality of the evidence	The evidence ranged from low to high quality across comparisons as

	<p>assessed with GRADE.</p> <p>The GDG considered the limitation of the post-hoc analysis of overall survival for the subgroup of bladder tumours in the PCG trial (Bellmunt, 2012). Post-hoc selections can introduce bias.</p> <p>Less weight was placed on the positive outcome reported in the PCG trial due to these limitations. In light of this concern, PCG was recommended as an option to consider because the GDG did not believe the evidence warranted recommending offering this treatment as the best option.</p> <p>The recommendation that patients should be carefully monitored for toxicity was based on clinical experience. No specific evidence on how to monitor patients was examined, although all included trials stopped treatment if patients progressed or if there was excessive toxicity.</p> <p>The GDG reached consensus that treatment options, including the use of chemotherapy and best supportive care should be discussed with the patient.</p> <p>The GDG considered making a research recommendation for a trial of GC versus HDMVAC but considered this unlikely to be funded or to have sufficient support to take forward.</p> <p>Low quality health economic evidence was identified. The economist highlighted a potential bias in that it was a manufacturer sponsored study. Other limitations of the study include the cost of drug was not included in sensitivity analysis, utility data was not reported directly from patients, drug costs have changed since analysis conducted (come off patent), the comparator of MVAC is outdated (HDMVAC is now more widely used). The GDG therefore considered the economic analysis to be of limited value to current practice.</p>
<p>Trade-off between clinical benefits and harms</p>	<p>The main benefits of the recommendations made are that they provide clear guidance for patients to be offered chemotherapy and for which patient groups cisplatin-based chemotherapy is appropriate. This should improve outcomes for patients in terms of overall and progression-free survival.</p> <p>The recommendations made may increase the use of cisplatin-based chemotherapy and therefore increased toxicity and adverse effects may be expected.</p> <p>The GDG considered survival to be more important than toxicity and that patients are likely to consider the survival advantage and toxicity when deciding on treatment. The GDG considered that the potential for increased toxicity is mitigated by recommending the careful monitoring of patients for adverse events and discontinuing treatment if there is excessive toxicity.</p> <p>There was weak evidence to suggest a benefit of doublet chemotherapy as second line chemotherapy, when indirectly compared with best supportive care or single agent chemotherapy. The GDG therefore recommended doublet chemotherapy be considered. The GDG considered making a 'do not offer' recommendation for single agent chemotherapy, but decided after extensive discussion and following stakeholder feedback that there was insufficient evidence to make a</p>

	recommendation either way.
Trade-off between net health benefits and resource use	The GDG considered that the economic evidence identified was not applicable to current practice and no economic model was built. The potential costs of the recommendations made include the increased use of chemotherapy and GCSF. The potential savings include the avoidance of ineffective chemotherapy and possibly the avoidance or delay of the costs of palliative care. Improved survival means that chemotherapy is potentially cost-effective in cost/QALY terms.
Other considerations	<p>The GDG considered that the recommendations equalise access to treatment for patients who currently don't have access. Patients who are both suitable and unsuitable for cisplatin-based chemotherapy are accounted for in recommendations.</p> <p>The GDG considered that the implementation of these recommendations would not cause a significant change in current practice.</p>

## Management of locally advanced or metastatic bladder cancer



<sup>1</sup> Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication (February 2015), this intervention did not have UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2023)  
am 30.01.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees
3	(urotheli* OR transitional OR bladder):ti,ab,kw
4	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*):ti,ab,kw
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present

### Systematic Reviews in PubMed am 30.01.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH Major Topic] AND "carcinoma, transitional cell/therapy"[mh]
2	"urinary bladder neoplasms"[MeSH Major Topic] AND "urinary bladder neoplasms/therapy"[mh]
3	((urotheli*[tiab]) OR transitional[tiab]) OR bladder[tiab]
4	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab])
5	(((((Neoplasm Metastasis[mh]) OR Neoplasm Recurrence, Local[mh]) OR advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab])
6	#3 AND #4 AND #5
7	(#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#1 OR #2 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health

#	Suchfrage
	technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))))))
10	(#9) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 30.01.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH Major Topic]
2	"urinary bladder neoplasms"[MeSH Major Topic]
3	((urotheli*[ti]) OR transitional[ti]) OR bladder[ti]
4	((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab])
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5

#	Suchfrage
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 30.01.2023**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Chen HL, Chan VW, Tu YK, Chan EO, Chang HM, Juan YS, et al.** Immune checkpoints inhibitors and chemotherapy as first-line treatment for metastatic urothelial carcinoma: a network meta-analysis of randomized phase III clinical trials. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1484.
2. **Li H, Ni M, Xue C, Li L, Huang R, Yang W, et al.** Optimal first-line treatment for platinum-eligible metastatic urothelial carcinoma: comparison of chemo-immunotherapy, immunotherapy, and chemotherapy - a systematic review and meta-analysis. *Clin Immunol* 2022;236:108927.
3. **Mori K, Pradere B, Moschini M, Mostafaei H, Laukhtina E, Schuettfort VM, et al.** First-line immune-checkpoint inhibitor combination therapy for chemotherapy-eligible patients with metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2021;151:35-48.
4. **National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bladder cancer: diagnosis and management [online]. Last update 07.2019. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 30.01.2023]. (NICE Guideline; Band NG2). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/evidence/full-guideline-pdf-3744109>.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** 2019 surveillance of bladder cancer: diagnosis and management (NICE guideline NG2) [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 30.01.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/evidence/2019-surveillance-of-bladder-cancer-diagnosis-and-management-nice-guideline-ng2-6725567341?tab=evidence>.
6. **Qu HC, Huang Y, Mu ZY, Lv H, Xie QP, Wang K, et al.** Efficacy and safety of chemotherapy regimens in advanced or metastatic bladder and urothelial carcinomas: an updated network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:1507.
7. **Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Liedberg F, et al.** EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2022. [Zugriff: 30.01.2023]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Tract-Urothelial-Carcinoma-2022.pdf>.
8. **Roupret M, Seisen T, Birtle AJ, Capoun O, Comperat EM, Dominguez-Escrig JL, et al.** European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2023 update. *Eur Urol* 2023;84(1):49-64.
9. **Witjes JA, Bruins HM, Carrión R, Cathomas EM, Comperat E, Efstathiou JA, et al.** EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2023. [Zugriff: 14.07.2023]. URL: [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2023\\_2023-03-14-145913\\_jsen.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2023_2023-03-14-145913_jsen.pdf).
10. **Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Comperat E, Cowan N, Efstathiou JA, et al.** EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2022. [Zugriff: 30.01.2023]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-And-Metastatic-Bladder-Cancer-2022.pdf>.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-166

<b>Verfasser</b>	
Institution	S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Sachverständige	
Datum der Erstellung	25. Juli 2023

<b>Indikation</b>
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Standard in der Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinoms
<ul style="list-style-type: none"><li>- Platin-basierte Chemotherapie</li><li>- gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Avelumab bei Pat., die unter der Chemotherapie eine mindestens stabile Erkrankung erreichen</li></ul>
Standard in der Behandlung von Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinoms, die nicht für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, ist eine
<ul style="list-style-type: none"><li>- Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie bei Nachweis der Expression von PD-L1</li><li>- Monochemotherapie bei fehlender Expression von PD-L1</li><li>- Best Supportive Care.</li></ul>
<u>Fragestellung</u>
Dies ist eine weitere Stellungnahme zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom im Rahmen der Einbindung der Fachgesellschaften in die Beratungen des G-BA.

## Stand des Wissens

Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie von Pat. mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom ist die systemische, Platin-basierte Kombinationstherapie. Sofern Pat. Cisplatin-geeignet sind, soll eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie (Gem/Cis, M-VAC oder HD MVAC) verabreicht werden [1-4]. Zeigt sich unter dieser Behandlung eine zumindest stabile Tumorerkrankung, schließt sich daran eine Erstlinienerhaltungstherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Avelumab an.

Cisplatin-basierte Kombinationstherapien sind seit Jahren Grundpfeiler der Systemtherapie metastasierter, urothelialer Karzinome. Drei Kombinationstherapien haben sich dabei in der Erstlinie durchgesetzt: Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC), Gemcitabin und Cisplatin (GC) sowie ein intensiviertes MVAC-Schema mit begleitender Gabe von Granulozyten-stimulierendem Wachstumsfaktor (HD-MVAC). Das Gesamtüberleben der Pat. konnte durch den Einsatz dieser Regime von etwa 3 – 6 Monaten auf etwa 12 – 16 Monate verlängert werden [5, 6]. Im direkten Vergleich von MVAC mit GC konnte für keines der Therapieregime ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der jeweils anderen Therapie gezeigt werden [5]. Eine Behandlung mit GC war im Hinblick auf das Auftreten von Komplikationen, insbesondere eines neutropenen Fiebers, weniger toxisch als eine Behandlung mit MVAC. Das intensivierte HD-MVAC-Schema war ebenfalls weniger toxisch als das „klassische“ MVAC-Schema, ein direkter Vergleich zwischen HD-MVAC und GC wurde allerdings bislang nicht durchgeführt [3, 4]. Durchgesetzt in der deutschen Versorgungspraxis hat sich aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin [1, 2].

Die Eignung für eine Cisplatin-Therapie orientiert sich an den MSKCC-Kriterien (Cisplatin geeignete Pat.: ECOG 0-1, Kreatinin-Clearance >60 ml/min, kein Hörverlust  $\geq$  Grad 2, keine Neuropathie  $\geq$  Grad 2, NYHA  $\leq$  2) [7]. Ausgewählte Pat. mit gutem ECOG-Performance Status (0-1), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 40-60 ml/min) und ohne weitere Komorbiditäten können Cisplatin in aufgeteilten Dosen erhalten.

Bei Cisplatin-ungeeigneten Pat. wird weitergehend zwischen Platin-geeigneten und -ungeeigneten Pat. differenziert. Bei Pat., die entsprechend den MSKCC-Kriterien (Cisplatin geeignete Pat.: ECOG 0-1, Kreatinin-Clearance >60 ml/min, kein Hörverlust  $\geq$  Grad 2, keine Neuropathie  $\geq$  Grad 2, NYHA  $\leq$  2, siehe auch oben) nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie in Frage kommen, besteht die Möglichkeit Cisplatin durch Carboplatin zu ersetzen. Dies betrifft etwa die Hälfte der Pat. mit einem metastasierten und/oder nicht resezierbaren Urothelkarzinom [3, 4]. Aufgrund der relativ schlechteren Wirksamkeit Carboplatin-basierter gegenüber Cisplatin-basierter Kombinationstherapie (s.u.) können entsprechend den aktuellen Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinien ausgewählte Pat. mit gutem ECOG-Performance Status (0-1), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 40-60 ml/min) und ohne weitere Komorbiditäten mit Cisplatin in aufgeteilten Dosen behandelt werden [1, 2].

Die Wirksamkeit unterschiedlicher Carboplatin-basierter Kombinationstherapien in der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Pat. mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie eignen, wurde in drei randomisierten Studien (1x Phase II/III, 2x Phase II) untersucht. In der EORTC-Phase II/III Studie 30986 (n=237 Pat.) wurde eine Behandlung dieser Pat. mit Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (GemCarbo) oder Methotrexat, Carboplatin, Vinblastin (M-CAVI) verglichen. Die Ansprechraten beider Regime lagen

mit 30 – 40 % ebenso wie das Gesamtüberleben mit etwa 8 – 9 Monaten niedriger als bei Cisplatin-basierten Kombinationen. Bei gleichem Ansprechen zeigte sich für GemCarbo allerdings eine deutlich niedrigere Rate an Nebenwirkungen [8]. In einer weiteren Phase II Studie (n=96) wurde eine Behandlung mit Vinflunin in Kombination mit Gemcitabin (VinGem) oder Carboplatin (VinCarbo) verglichen. Während die Ansprechrate für den VinGem Arm (44%) deutlich höher als für den VinCarbo Arm (29%) ausfiel, war das Gesamtüberleben der Pat. in beiden Therapiearmen vergleichbar (VinGem 14,0 Monate, VinCarbo 12,8 Monate) [9]. Die dritte randomisierte Studie (GETUG V01, Phase II, n=44) wurde vorzeitig abgebrochen, da sich im Kombinationstherapiearm (Gemcitabin und Oxaliplatin) in einer Zwischenauswertung ein schlechteres Therapieansprechen (27%) im Vergleich zum Monotherapiearm mit Gemcitabin (43%) zeigte [10].

Wenn durch die Platin-basierte Chemotherapie ein Tumoransprechen oder ein stabiler Erkrankungsverlauf erreicht wird, ist eine anschließende Immunerhaltungstherapie der Behandlungsstandard. Der Vorteil einer Immunerhaltungstherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Avelumab gegenüber einer alleinigen Tumornachsorge nach einer Erstbehandlung mit einer platin-basierten Chemotherapie konnte in der JAVELIN100 Studie gezeigt werden. Pat., die nach vier bis sechs Chemotherapiezyklen eine zumindest stabile Erkrankung erreicht hatten, wurden nach Randomisierung entweder mit Avelumab oder einer ausschließlichen Nachsorge (BSC) behandelt. Hinsichtlich des primären Endpunktes (Gesamtüberleben) zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Avelumab (21,4 Monate) gegenüber einer BSC (14,3 Monaten) (HR: 0,69, 95% CI: 0,56-0,86; p < 0,001) [11].

Bei Platin-ungeeigneten Pat. ist eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Atezolizumab oder Pembrolizumab) möglich, falls der Patient einen positiven PD-L1-Status aufweist. Der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde bei Pat. mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, in zwei nicht-randomisierten Phase II Studien untersucht. In einer dieser Studien (IMvigor 210, n=119 Pat.) wurden Cisplatin-ungeeignete Pat. mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab behandelt. Hier zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben der eingeschlossenen Pat. von 15,4 Monaten bei einem objektiven Ansprechen von 24% [12]. In einer weiteren Phase II-Studie (KEYNOTE-052, n=374), in der der Einsatz des PD1-Inhibitors Pembrolizumab untersucht wurde, waren die Ergebnisse vergleichbar (medianes Gesamtüberleben: 11,5 Monate, objektives Ansprechen: 24%) [13]. Weiterhin fanden sich in beiden Studien Hinweise darauf, dass Pat. mit einem Tumoransprechen im Gegensatz zu einer Chemotherapie langfristig von einer Behandlung zu profitieren scheinen.

Ist eine Platin-basierte Kombinationstherapie aufgrund der Begleiterkrankungen oder des Allgemeinzustandes des Pat. nicht möglich und ist keine PD-L1 Expression nachweisbar, kann ggf. auf eine Monochemotherapie ausgewichen geben. Die Datenlage zum Einsatz von Monotherapien in der Erstlinienbehandlung von Pat., die nicht für eine Cisplatin-basierte Behandlung geeignet sind, ist auf kleine nicht-randomisierte Phase II Studien beschränkt [1, 2]. Zum Einsatz kommt z.B. eine Monotherapie mit Gemcitabin [8].

Neben den bereits zuvor angeführten Behandlungsoptionen stellt der Verzicht auf tumorspezifische Therapien zugunsten einer rein palliativ-symptomatischen Behandlung im Sinne von Best Supportive Care eine weitere Option dar. Dies betrifft insbesondere Pat. in reduziertem Allgemeinzustand oder mit hoher Tumormasse (z. B. ausgedehnte hepatische Metastasierung).

Alle Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom sollten die Möglichkeit haben, an klinischen Studien teilzunehmen. Die jeweiligen Therapieoptionen werden im interdisziplinären Tumorboard besprochen [1, 2].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben beschrieben. Zusätzlich zum Kriterium „geeignet für Platin-basierte Therapie“ ist vor allem die PD-L1-Expression relevant.

#### Referenzliste:

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/0380L, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/> (abgerufen am: 28.01.2021)
2. De Wit M et al., Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), März 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Cathomas R, Lorch A, Bruins JH et al.: The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Metastatic Urothelial Carcinoma. European Urology 81:95-103, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.09.026>
4. Powles T, Bellmunt J, Comperat E et al.: Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:244-258, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.11.012](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012)
5. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH et al.: Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 19:2638-2646, 2001. DOI: [10.1200/JCO.2001.19.10.2638](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.10.2638)
6. Von Der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 18:3068-3077, 2000. DOI: [10.1200/JCO.2000.18.17.3068](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068)
7. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J et al.: Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 29:2432-2438, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2011.34.8433](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8433)
8. De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986, J Clin Oncol 30:191-199, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.37.3571](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571)
9. De Santis M, Wiechno PJ, Bellmunt J et al.: Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). Ann Oncol 27:449-454, 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdv609](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv609)
10. Culine S, Flechon A, Guillot A et al.: Gemcitabine or gemcitabine plus oxaliplatin in the first-line treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium unfit for cisplatin-

based chemotherapy: a randomized phase 2 study of the French Genitourinary Tumor Group (GETUG V01). *Eur Urol* 60:1251-1257, 2011. DOI: [10.1016/j.eururo.2011.08.072](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.08.072)

11. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 383:1218-1230, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2002788](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788)
12. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al., Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 389:67-76, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2)
13. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH et al: First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18:1483-1492, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)