

# Tragende Gründe

zum 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)

Vom 1. Dezember 2022

## Inhalt

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Rechtsgrundlage</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>2.1</b> | <b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen<br/>Vergleichstherapie</b> .....  | <b>3</b>  |
| 2.1.1      | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin (Padcev)<br>gemäß Fachinformation .....   | 3         |
| 2.1.2      | Zweckmäßige Vergleichstherapie.....  | 3         |
| 2.1.3      | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....  | 7         |
| 2.1.4      | Kurzfassung der Bewertung.....   | 13        |
| <b>2.2</b> | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung<br/>infrage kommenden Patientengruppen</b> .....                                     | <b>14</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....   | <b>15</b> |
| <b>2.4</b> | <b>Therapiekosten</b> .....  | <b>16</b> |
| <b>2.5</b> | <b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in<br/>einer Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin eingesetzt werden können</b> . | <b>22</b> |
| <b>3.</b>  | <b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....  | <b>22</b> |
| <b>4.</b>  | <b>Verfahrensablauf</b> .....  | <b>22</b> |

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Enfortumab Vedotin ist der 1. Juni 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 24. Mai 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2022 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 vorgetragene(n) 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 ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen Programmed Death Receptor-1- oder Programmed Death Ligand-1-Inhibitor erhalten haben

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.12.2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie geeignet sind

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Best-Supportive-Care

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Enfortumab Vedotin Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinflunin, Pembrolizumab, Atezolizumab und Nivolumab zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom umfasst sind.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
  - Pembrolizumab: Beschlüsse vom 16. März 2018, 2. August 2018, 20. Juni 2019 und 5. März 2020
  - Atezolizumab: Beschlüsse vom 16. März 2018, 2. August 2018 und 20. Juni 2019
  - Nivolumab: Beschluss vom 21. Dezember 2017
- 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.

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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

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

Insgesamt liegen nur begrenzt Therapieempfehlungen zu einer Drittlinientherapie für Patienten, die bereits vorherige Behandlungen mit einer platinhaltigen Chemotherapie und mit einem PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben, vor.

In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieoptionen genannt.<sup>2,3,4</sup>

Als mögliche Therapieoption sehen die Leitlinien der EAU übereinstimmend Vinflunin, das für die vorliegende Behandlungssituation auch zugelassen ist. Alternativ wird in den Leitlinien der EAU auch auf den Einsatz von Taxanen, insbesondere Paclitaxel bzw. Docetaxel hingewiesen.

Auch in den Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung wird von den klinischen Experten ausgeführt, dass Taxanen in der klinischen Versorgung eingesetzt werden.

Paclitaxel und Docetaxel sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Weiterhin geht aus der vorliegenden Evidenz auch der Stellenwert einer platinhaltigen Reexposition hervor, wobei hierfür auf die zugelassene Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin verwiesen wird. Bei einer erneuten Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin sollte das Ansprechen und die Verträglichkeit auf die Vortherapie berücksichtigt werden.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine weitere zytotoxische Chemotherapie nicht angezeigt ist. Dies kann insbesondere aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands der Fall sein. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care).

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientengruppe a) als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Insgesamt werden vom G-BA folgende Komparatoren im Rahmen einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe benannt:

- Vinflunin
- Docetaxel
- Paclitaxel

---

<sup>2</sup> European Association of Urology (EAU) 2021; EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma.

<sup>3</sup> NCCN, 2021 Bladder Cancer, Version 3.2021

<sup>4</sup> Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.

Für Patientengruppe b) wird Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe a) wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie geeignet sind

– Vinflunin Monotherapie

oder

– Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass auch der Behandlung mit Taxanen (Docetaxel und Paclitaxel) ein relevanter Stellenwert in der Versorgung beigemessen wird.

In Anbetracht der Stellungnahmen der klinischen Experten wird es vom G-BA für die vorliegende Bewertung nunmehr als sachgerecht erachtet, Docetaxel und Paclitaxel als Therapieoption im Rahmen einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe aufzunehmen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die Daten zur Gesamtpopulation der Studie EV-301, in der neben Vinflunin auch Docetaxel oder Paclitaxel eine Vergleichstherapie ist, für die Patientengruppe a) herangezogen werden.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie geeignet sind

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Ergebnisse aus der multizentrischen, offenen randomisierten Studie EV-301 vorgelegt.

Die Studie umfasst den Interventionsarm mit Enfortumab Vedotin und den Vergleichsarm mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel jeweils als Monotherapie. Die derzeit noch laufende Studie hat im Juni 2018 begonnen und wird in 158 Zentren in Nord- und Südamerika, Europa, Asien und Australien durchgeführt.

Es wurden insgesamt 608 erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom eingeschlossen, welche mit einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor für die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorbehandelt waren und einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert dem Enfortumab Vedotin-Arm (n = 301) oder dem Kontrollarm (n = 307) zugeteilt. Dies erfolgte stratifiziert nach Region (Westeuropa vs. Vereinigte Staaten vs. Rest der Welt), ECOG-PS (0 vs. 1) und dem Vorliegen von Lebermetastasen zu Baseline (ja vs. nein).

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Es bestehen Einschränkungen durch die im Studienprotokoll nicht vorgesehene mögliche 3. Dosisanpassung von Enfortumab Vedotin bzw. fehlende Obstipationsprophylaxe während der Vinflunin-Behandlung. Die Behandlung in den Studienarmen sollte bis zum Eintreten von mindestens einem der folgenden Abbruchkriterien erfolgen: Krankheitsprogression, Beginn einer neuen Krebstherapie, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes, Tod oder inakzeptable Toxizität. Ein Wechsel von der Behandlung des Kontrollarms zum Enfortumab Vedotin-Arm (Treatment-Switching) wurde nach Durchführung des 1. Datenschnitts ermöglicht.

*Datenschnitte*

Es liegen 2 Datenschnitte vor. Der erste Datenschnitt vom 15.07.2020 wurde als prädefinierte Interimsanalyse geplant und als primäre Analyse nach Empfehlung des IDMC (Independent Data Monitoring Center) durchgeführt. Zu diesem Datenschnitt liegen Analysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) vor. Der zweite Datenschnitt vom 30.07.2021 wurde als ursprünglich geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben auf Anforderung der Schweizer

Zulassungsbehörde durchgeführt. Zu diesem Datenschnitt liegen Analysen zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen vor.

Für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pharmazeutische Unternehmer keine Analysen zum zweiten Datenschnitt vor. Dies ist nicht sachgerecht, da entsprechend der Dossievorlage für diesen Datenschnitt Auswertungen für alle Endpunkte hätten durchgeführt und für die Nutzenbewertung vorgelegt werden müssen. Es bleibt unsicher, ob die Erhebung für die Endpunkte der Morbidität nach dem ersten Datenschnitt eingestellt wurde.

Allerdings war zum ersten Datenschnitt die Mehrheit der Patientinnen und Patienten bereits nicht mehr unter Behandlung. Basierend auf dem Studiendesign ist zusätzlich davon auszugehen, dass für die meisten Patientinnen und Patienten, die die Therapie vor dem ersten Datenschnitt abbrachen, alle erhobenen Daten zu diesen Endpunkten zum ersten Datenschnitt vorlagen. Darüber hinaus ist ein stark sinkender Rücklauf der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D bereits zum ersten Datenschnitt zu verzeichnen. Insgesamt wird deshalb nicht davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Betrachtung des zweiten Datenschnittes in relevantem Umfang ändern würden, so dass die Analysen zum ersten Datenschnitt herangezogen werden.

Für die Nutzenbewertung werden für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ergebnisse des ersten Datenschnitts und für das Gesamtüberleben und die Endpunkte der Nebenwirkungen die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie EV-301 als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund operationalisiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Für den Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Dabei zeigt sich für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin. Für Frauen zeigt sich demgegenüber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht wird als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.



## Morbidität

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

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie EV-301 wird mittels der Symptomskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte und  $\geq 15$  Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.

Die Ergebnisse zur Symptomskala „Verstopfung“ sind nicht verwertbar. Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich des Einsatzes von Arzneimitteln gegen Verstopfung und es ist unklar, inwieweit die in der Studie aufgetretenen teils schweren Fälle von Verstopfung durch eine Prophylaxe hätten vermieden werden können.

Für die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings zeigt sich für den Endpunkt „Appetitverlust“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Dabei liegt für Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor. Für Männer zeigt sich demgegenüber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten in der Studie EV-301 wird mittels EQ-5D VAS erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte,  $\geq 10$  Punkte und  $\geq 15$  Punkte vor (Skalenspannweite 0 bis 100). Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie EV-301 wird mittels der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte und  $\geq 15$  Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.

Insgesamt zeigt sich für die Funktionsskalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber der Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Dabei gibt es für die Funktionsskala globaler Gesundheitsstatus eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer

Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt ein Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe feststellen.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

In der Studie EV-301 traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *SUEs und schwere UEs*

Der pharmazeutische Unternehmer legt neben Auswertungen zu den Gesamtraten der SUEs und schweren UEs zusätzlich nicht präspezifizierte Auswertungen unter Ausschluss von Systemorganklassen (SOC) und PTs vor. Für die Nutzenbewertung werden die präspezifizierten Auswertungen herangezogen, da die vorgelegte Auswahl auch Ereignisse enthält, die nicht eindeutig auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.

Hinsichtlich der Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Spezifische UEs*

##### *Verstopfung*

Für den Endpunkt Verstopfung liegen keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Enfortumab Vedotin mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor.

##### *Febrile Neutropenie (SUEs)*

Für den Endpunkt febrile Neutropenie (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Dabei gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht: Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

##### *Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe mit einer Effektmodifikation durch das Merkmal Alter: Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre weisen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe auf. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Untersuchungen (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Untersuchungen (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber der Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Lebermetastasen. Hier zeigt sich für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *weitere spezifische UE*

Beim Endpunkt Myalgie (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Bei den Endpunkten periphere Neuropathie (UE), Hyperglykämie (schwere UEs), Augenerkrankungen (UEs), Gehstörung (UEs), Dysgeusie (UEs), akute Nierenschädigung (SUE), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SUEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil für Enfortumab Vedotin gegenüber der Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe für die Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein relevanter Unterschied feststellen. Im Detail zeigen sich sowohl Vorteile als auch Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen für Enfortumab Vedotin.

### Effektmodifikationen

Für eine Vielzahl von Endpunkten ergeben sich Effektmodifikationen:

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Appetitverlust und febrile Neutropenie (SUEs) zeigt sich jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter und für den Endpunkt Untersuchungen (schwere UEs) zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Lebermetastasen.

Insgesamt bleibt jedoch unklar, inwieweit sich die verschiedenen Subgruppen überschneiden, so dass die Ableitung eines Zusatznutzens nicht getrennt nach Subgruppen erfolgt.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben, liegen Ergebnisse der Studie EV-301 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor.

Enfortumab Vedotin führt im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Verlängerung der Überlebenszeit wird in ihrem Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Für die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. In der Gesamtbetrachtung wird hinsichtlich der Lebensqualität insgesamt ein Vorteil für Enfortumab Vedotin festgestellt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe für die Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein relevanter Unterschied feststellen. Im Detail zeigen sich sowohl Vorteile als auch Nachteile bei den spezifischen UE für Enfortumab Vedotin.

In der Gesamtbewertung wird für Enfortumab Vedotin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten Phase III-Studie EV-301.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und schwere UEs wird als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung und den im Studienverlauf stark sinkenden Rücklauf von Fragebögen als hoch eingestuft.

Zudem zeigt sich bei mehreren Endpunkten eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Insbesondere die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht bei dem Endpunkt Gesamtüberleben resultiert dabei in einer relevanten Unsicherheit dahingehend, inwieweit davon ausgegangen werden kann, dass das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für die gesamte Patientenpopulation zutreffend ist.

Somit weist die vorliegende Datengrundlage bewertungsrelevante Unsicherheiten auf, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung führt. Daher wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Padcev mit dem Wirkstoff Enfortumab Vedotin.

Der Wirkstoff Enfortumab Vedotin ist als Monotherapie zugelassen für Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie geeignet sind

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Best-Supportive-Care

Der Bewertung liegt die Studie EV-301 zugrunde, in der Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel untersucht worden ist.

zu a)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin liegen Ergebnissen der Studie EV-301 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor.

Enfortumab Vedotin führt im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ergibt sich ein Vorteil für Enfortumab Vedotin.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen liegt kein relevanter Unterschied für Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor.

In der Gesamtbewertung wird für Enfortumab Vedotin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt.

Insbesondere die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht bei dem Endpunkt Gesamtüberleben resultiert in einer relevanten Unsicherheit dahingehend, inwieweit davon ausgegangen werden kann, dass das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für die gesamte Patientenpopulation zutreffend ist.

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

zu b)

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

## **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).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier eingereichten Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet. Das ist auf methodische Schwächen und Unterschätzungen zurückzuführen. Unsicherheiten ergeben sich insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression sowie der Herleitung von eingesetzten Versorgungsdaten.

Zusätzlich nimmt der pharmazeutische Unternehmer keine Aufteilung der Zielpopulation entsprechend der Patientengruppe a) und b) hinsichtlich der Eignung für eine Chemotherapie vor.

Basierend auf die im Rahmen des im Stellungnahmeverfahrens eingereichte Evidenz<sup>5</sup> und im Dossier dargestellte Versorgungsdatenanalyse wurden folgende Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, die mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor vorbehandelt wurden und keine systemische Therapie erhalten haben, ermittelt:

- 34 % bis 59 % Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie geeignet ist
- 41 % bis 66 % Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist

Somit teilen sich die 543 bis 993 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wie folgt auf:

Patientengruppe a)

185 bis 588 Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie geeignet ist.

Patientengruppe b)

222 bis 655 Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist.

Diese Angaben sind ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet, insbesondere hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext sowie aufgrund von nur einer limitierten Aussagkraft der Anteilswerte von Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation, für die eine Chemotherapie geeignet bzw. nicht geeignet ist.

### **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: 5. September 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Enfortumab Vedotin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte 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

---

<sup>5</sup> Gomez de Liano Lista A, van Dijk N, de Velasco Oria de Rueda G et al. Clinical outcome after progressing to frontline and second-line Anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer. Eur Urol 2020; 77(2): 269-276.

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. November 2022).

### Behandlungsdauer:

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.

### Best-Supportive-Care

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.



| Bezeichnung der Therapie  | Behandlungsmodus                          | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|---|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |   |  |                                     |   |
| Enfortumab Vedotin  | 1x an Tag 1, 8 und 15 pro 28-Tage Zyklus  | 13,0   | 3                                   | 39  |
| Best supportive care  | Patientenindividuell unterschiedlich      |  |                                     |   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie  |   |  |                                     |   |
| a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie geeignet sind   |   |  |                                     |   |
| Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>  |   |  |                                     |   |
| Vinflunin   | 1x an Tag 1 pro 21-Tage Zyklus            | 17,4   | 1                                   | 17,4  |
| Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin   |   |  |                                     |   |
| Cisplatin   | 1x an Tag 1 oder Tag 2 pro 28-Tage Zyklus | 13,0   | 1                                   | 13  |
| Gemcitabin  | 1x an Tag 1, 8 und 15 pro 28-Tage Zyklus  | 13,0   | 3                                   | 39  |
| b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind   |   |  |                                     |   |
| Best supportive care  | Patientenindividuell unterschiedlich      |  |                                     |   |
| <sup>a</sup> Die Wirkstoffe Docetaxel und Paclitaxel stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt. |   |  |                                     |   |

## Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>6</sup>.

Die empfohlene Dosierung für die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin beträgt gemäß Fachinformation von Gentamicin 1 000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche für Gentamicin und 70 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche für Cisplatin.

Die Anwendung von Enfortumab Vedotin beträgt 1,25 mg/ kg Körpergewicht und kann bis auf maximal 125 mg erhöht werden.

| 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  | 1,25 mg/kg = 96,3 mg – 125 mg           | 96,3 mg – 125 mg                               | 5 x 20 mg – 7 x 20 mg                     | 39  | 195 x 20 mg - 273 x 20 mg                    |
| Best supportive care  | Patientenindividuell unterschiedlich    |  |   |   |  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie  |   |  |   |   |  |
| a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie geeignet sind |   |  |   |   |  |
| Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>  |   |  |   |   |  |
| Vinflunin   | 320 mg/ m <sup>2</sup> = 608 mg         | 608 mg   | 2 x 250 mg<br>3 x 50 mg                   | 17,4  | 34,8 x 250 mg<br>+<br>52,2 x 50 mg           |
| Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin   |   |  |   |   |  |
| Cisplatin   | 70 mg/m <sup>2</sup><br>KOF<br>= 133 mg | 133 mg   | 1 x 100 mg<br>1 x 50 mg                   | 13  | 13 x 100 mg<br>+ 13 x 50 mg                  |

<sup>6</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

| 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 = 1900 mg | 1 900 mg                                     | 2 x 1 000 mg                             | 39  | 78 x 1 000 mg                                |
| b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind   |                                       |  |  |   |  |
| Best supportive care  | Patientenindividuell unterschiedlich  |  |  |   |  |
| <sup>a</sup> Die Wirkstoffe Docetaxel und Paclitaxel stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt. |                                       |  |  |   |  |

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

### **Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie       | Packungsgröße                        | Kosten (Apothekennabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel    |                                      |                                |                    |                     |   |
| Enfortumab Vedotin 20 mg       | 1 PKI                                | 769,87 €                       | 1,77 €             | 42,00 €             | 726,10 €  |
| Best supportive care           | Patientenindividuell unterschiedlich |                                |                    |                     |   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                                      |                                |                    |                     |   |
| Cisplatin 100 mg               | 1 IFK                                | 76,55 €                        | 1,77 €             | 3,10 €              | 71,68 €   |

| Bezeichnung der Therapie   | Packungsgröße                        | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Cisplatin 50 mg  | 1 IFK                                | 47,67 €                        | 1,77 €             | 1,73 €              | 44,17 €   |
| Gemcitabin 1 000 mg  | 1 PIF                                | 102,32 €                       | 1,77 €             | 10,62 €             | 89,93 €   |
| Vinflunin 250 mg   | 1 IFK                                | 1657,81 €                      | 1,77 €             | 91,39 €             | 1564,65 €   |
| Vinflunin 50 mg  | 1 IFK                                | 341,40 €                       | 1,77 €             | 18,28 €             | 321,35 €  |
| Best-Supportive-Care   | Patientenindividuell unterschiedlich |                                |                    |                     |   |
| Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung |                                      |                                |                    |                     |   |

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022

#### 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.

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 5a SGB 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.

| Bezeichnung der Therapie   | Packungsgröße    | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr |
|--|------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|------------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie   |                  |                               |                    |                     |   |                      |                                    |
| Cisplatin  |                  |                               |                    |                     |   |                      |                                    |
| Antiemetische Behandlung   |                  |                               |                    |                     |   |                      |                                    |
| In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind. |                  |                               |                    |                     |   |                      |                                    |
| Hydrisierung/Diurese   |                  |                               |                    |                     |   |                      |                                    |
| Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag  | 10 x 500 ml INF  | 106,22 €                      | 5,31 €             | 9,81 €              | 91,10 €   | 13                   | 118,43 €                           |
| Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag  | 10 x 1000 ml INF | 34,68 €                       | 1,73 €             | 1,08 €              | 31,87 €   | 13                   | 124,29 € - 192,88 €                |
|  | 10 x 500 ml INF  | 22,72 €                       | 1,14 €             | 0,69 €              | 20,89 €   |                      |                                    |
| Abkürzung: INF = Infusionslösung   |                  |                               |                    |                     |   |                      |                                    |

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022

#### 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 Abs. 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 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss 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.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **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 24. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 24. Mai 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Mai 2022 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 29. August 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2022 statt.

Mit Schreiben vom 11. Oktober 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. November 2022 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. November 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum                                    | Beratungsgegenstand   |
|-----------------------------|--|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. August 2021                          | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie  |
| AG § 35a                    | 4. Oktober 2022                          | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung                    |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Oktober 2022                         | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a                    | 18.10.2022;<br>01.11.2022;<br>15.11.2022 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens                  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 22. November 2022                        | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                      | 1. Dezember 2022                         | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL   |

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken