



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

Vom 1. Dezember 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	22
4.	Verfahrensablauf.....	22
5.	Beschluss	24
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
B.	Bewertungsverfahren	46
1.	Bewertungsgrundlagen	46
2.	Bewertungsentscheidung.....	46
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
2.2	Nutzenbewertung	46
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	47
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	48
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	52
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	53
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	53
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	54
5.1	Stellungnahme der Astellas Pharma Europe B.V.	54
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	84

5.3	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	108
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)	114
D.	Anlagen.....	146
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	146
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	159

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 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 Methoden¹ 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

¹ 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.^{2,3,4}

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
- 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.

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

³ NCCN, 2021 Bladder Cancer, Version 3.2021

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

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 ≥ 10 Punkte und ≥ 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 ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 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 ≥ 10 Punkte und ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 Evidenz⁵ 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.

⁵ 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.

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

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 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 ^a				
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			
^a 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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

Die empfohlene Dosierung für die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin beträgt gemäß Fachinformation von Gentamicin 1 000 mg/m² Körperoberfläche für Gentamicin und 70 mg/m² 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 ^a					
Vinflunin	320 mg/ m ² = 608 mg	608 mg	2 x 250 mg 3 x 50 mg	17,4	34,8 x 250 mg + 52,2 x 50 mg
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Cisplatin	70 mg/m ² KOF = 133 mg	133 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg	13	13 x 100 mg + 13 x 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² KOF = 1900 mg	1 900 mg	2 x 1 000 mg	39	78 x 1 000 mg

⁶ 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
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				
^a 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 (Apotheke nabgabepreis)	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 €
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				

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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							

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
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; 01.11.2022; 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



5. 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 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 15. Dezember 2022 (BAnz AT 18.01.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Enfortumab Vedotin wie folgt ergänzt:**

Enfortumab Vedotin

Beschluss vom: 1. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 1. Dezember 2022
BAnz AT 31.01.2023 B6

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. April 2022):

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 1. Dezember 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Funktionsskalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie EV-301:

- Studiendesign: RCT, offen, parallel
- Vergleich: Enfortumab Vedotin **vs.** Docetaxel oder Vinflunin oder Paclitaxel, nach Entscheidung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes
- Datenschnitte:
 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen)
 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 (Gesamtüberleben und Nebenwirkungen)

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-61) und dem Addendum (A22-107) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
	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) ^b
Mortalität					
Gesamt-überleben (2. Datenschnitt 30.07.2021)	301	12,91 [11,01; 14,92] 207 (68,8)	307	8,94 [8,25; 10,25] 237 (77,2)	0,70 [0,58; 0,85] 0,001 AD=+3,97 Monate

Morbidität

Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
	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) ^b
Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)^c					
1. Datenschnitt vom 15.07.2020	301	5,55 [5,32; 5,82] 201 (66,8%)	307	3,71 [3,52; 3,94] 231 (75,2%)	0,62 [0,51; 0,75] < 0,0001 AD=+1,84 Monate
2. Datenschnitt vom 30.07.2021	301	5,55 [5,32; 6,28] 231 (76,7%)	307	3,71 [3,52; 3,94] 248 (80,8%)	0,63 [0,53; 0,76] < 0,0001 AD=+1,84 Monate

EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt 15.07.2020)^d

Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
	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) ^b
Fatigue	301	0,76 [0,59; 0,89] 197 (65,4)	307	0,72 [0,49; 0,82] 180 (58,6)	0,88 [0,71; 1,09] 0,226
Übelkeit und Erbrechen	301	1,71 [1,41; 2,37] 140 (46,5)	307	1,28 [0,99; 1,87] 141 (45,9)	0,83 [0,65; 1,05] 0,121
Schmerzen	301	1,08 [0,95; 1,54] 165 (54,8)	307	1,08 [0,95; 1,38] 159 (51,8)	0,87 [0,69; 1,09] 0,220
Dyspnoe	301	4,44 [1,71; n. b.] 118 (39,2)	307	1,94 [1,51; 2,60] 130 (42,3)	0,78 [0,61; 1,01] 0,055
Schlaflosigkeit	301	1,81 [1,05; 2,60] 139 (46,2)	307	1,48 [1,08; 2,33] 134 (43,6)	0,85 [0,67; 1,09] 0,194
Appetitverlust	301	1,08 [0,82; 1,51] 164 (54,5)	307	1,15 [0,99; 1,71] 142 (46,3)	1,00 [0,80; 1,26] 0,969
Verstopfung	keine verwertbaren Daten ^e				
Diarrhö	301	2,14 [1,45; 7,49] 129 (42,9)	307	2,79 [1,58; 7,69] 114 (37,1)	1,01 [0,78; 1,30] 0,938
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, 1. Datenschnitt 15.07.2020)^f					
	301	2,53 [1,68; 5,52] 132 (43,9)	307	2,10 [1,51; 2,53] 136 (44,3)	0,79 [0,62; 1,01] 0,069

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe
	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) ^b
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt 15.07.2020)[§]					
Globaler Gesundheitsstatus	301	1,41 [1,02; 1,91] 162 (53,8)	307	0,99 [0,79; 1,18] 156 (50,8)	0,79 [0,63; 0,99] 0,046 AD=+0,42 Monate
Körperliche Funktion	301	1,87 [1,25; 2,66] 153 (50,8)	307	1,45 [1,12; 1,68] 151 (49,2)	0,78 [0,62; 0,99] 0,041 AD=+0,42 Monate
Rollenfunktion	301	0,99 [0,79; 1,38] 174 (57,8)	307	0,79 [0,72; 0,99] 175 (57,0)	0,76 [0,62; 0,95] 0,015 AD=+0,20 Monate
Emotionale Funktion	301	5,45 [2,46; 6,54] 116 (38,5)	307	2,43 [1,48; 4,17] 124 (40,4)	0,73 [0,56; 0,95] 0,019 AD=+3,02 Monate
Kognitive Funktion	301	1,71 [1,28; 2,20] 155 (51,5)	307	1,45 [1,02; 1,64] 143 (46,6)	0,91 [0,72; 1,14] 0,401
Soziale Funktion	301	1,02 [0,79; 1,41] 167 (55,5)	307	0,89 [0,76; 1,08] 156 (50,8)	0,87 [0,69; 1,09] 0,203

Nebenwirkungen^h

Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe
	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) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	296	0,20 [0,16; 0,23] 290 (98,0)	291	0,13 [0,10; 0,16] 288 (99,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	296	14,36 [5,45; n. b.] 143 (48,3)	291	n. e. [5,26; n. b.] 135 (46,4)	0,94 [0,75; 1,20] 0,643
Schwere unerwünschte Ereignisseⁱ					
	296	1,77 [1,28; 2,27] 216 (73,0)	291	1,41 [0,95; 2,14] 200 (68,7)	0,96 [0,79; 1,17] 0,734
Abbruch wegen UEs					
	296	n. e. 62 (20,9)	291	n. e. 61 (21,0)	0,93 [0,65; 1,33] 0,697
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Verstopfung	keine verwertbaren Daten				
periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	296	5,68 [4,63; 8,34] 153 (51,7)	291	n. e. 104 (35,7)	1,40 [1,09; 1,81] 0,008
Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ⁱ)	296	n. e. 4 (1,4)	291	n. e. 16 (5,5)	0,23 [0,08; 0,70] 0,005
Hyperglykämie (PT, schwere UEs ⁱ)	296	n. e. 21 (7,1)	291	n. e. 3 (1,0)	6,93 [2,07; 23,25] < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	296	n. e. 86 (29,1)	291	n. e. 26 (8,9)	3,67 [2,36; 5,70] < 0,001

Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe
	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) ^b
Gehstörung (PT, UEs)	296	n. e. 10 (3,4)	291	n. e. 0 (0)	n. b. 0,004
Myalgie (PT, UEs)	296	n. e. 15 (5,1)	291	n. e. 35 (12,0)	0,40 [0,22; 0,73] 0,002
Dysgeusie (PT, UEs)	296	n. e. 75 (25,3)	291	n. e. 24 (8,2)	3,28 [2,07; 5,21] < 0,001
Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)	296	n. e. 20 (6,8)	291	n. e. 9 (3,1)	2,17 [0,99; 4,77] 0,048
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC, schwere UEs) ^j	296	n. e. 32 (10,8)	291	n. e. 71 (24,4)	0,38 [0,25; 0,58] < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) ^k	296	n. e. 32 (10,8)	291	n. e. 14 (4,8)	2,03 [1,08; 3,82] 0,026
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, SUEs)	296	n. e. 14 (4,7)	291	n. e. 1 (0,3)	14,23 [1,87; 108,27] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) ^l	296	n. e. 58 (19,6)	291	n. e. 35 (12,0)	1,62 [1,07; 2,47] 0,022
Untersuchungen (SOC, schwere UEs) ^m	296	n. e. 46 (15,5)	291	n. e. 64 (22,0)	0,61 [0,42; 0,90] 0,012

Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe
	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) ^b

- a In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.
b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers
d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
e die Ergebnisse zu Verstopfung sind nicht verwertbar
f Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
g Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
h einschließlich der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind
i operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
j darunter die PTs „Anämie“, „febrile Neutropenie“ und „Neutropenie“ als häufigste Manifestationen
k darunter „periphere sensorische Neuropathie“ als häufigste Manifestation
l darunter die PTs „Pneumonie“ und „bakterielle Harnwegsinfektion“ als häufigste Manifestationen
m darunter die PTs „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“ als häufigste Manifestationen

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization 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; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁸

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

⁸ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-61) und dem Addendum (A22-107) sofern nicht anders indiziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
<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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

- 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

ca. 190 - 590 Patientinnen und Patienten

- 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

ca. 220 - 660 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: 5. September 2022):

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

Enfortumab Vedotin potenziell auftretenden Hautreaktionen einschließlich schwerer Hautreaktionen.

4. Therapiekosten

Es werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Jahrestherapiekosten:

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enfortumab Vedotin	141 589,50 € - 198 225,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	
<i>Vinflunin</i>	
Vinflunin	71 224,29 €
<i>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</i>	
Cisplatin	1 506,05 €
Gemcitabin	7 014,54 €
Cisplatin + Gemcitabin	8 520,59 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	242,72 € - 311,31 €
^a 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 nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Enfortumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39	3 900,00 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	13,0	1300,00 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	parenteralen Zubereitung				
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39	3 900,00 €
Vinflunin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enfortumab Vedotin	141 589,50 € - 198 225,30 €
Best supportive care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best supportive care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. November 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Enfortumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39	3 900,00 €

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit 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, eingesetzt werden können:

- 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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

- 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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 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 15. Dezember 2022 (BAnz AT 18.01.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Enfortumab Vedotin wie folgt ergänzt:

Enfortumab Vedotin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. April 2022):

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 1. Dezember 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- 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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:^{*}

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Funktionsskalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie EV-301:

- Studiendesign: RCT, offen, parallel
- Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Docetaxel oder Vinflunin oder Paclitaxel, nach Entscheidung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes
- Datenschnitte:
 1. Datenschnitt vom 15. Juli 2020 (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen)
 2. Datenschnitt vom 30. Juli 2021 (Gesamtüberleben und Nebenwirkungen)

Mortalität

Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt 30.07.2021)	301	12,91 [11,01; 14,92] 207 (68,8)	307	8,94 [8,25; 10,25] 237 (77,2)	0,70 [0,58; 0,85] 0,001 AD = +3,97 Monate

^{*} Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-61) und dem Addendum (A22-107), sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)^c					
1. Datenschnitt vom 15.07.2020	301	5,55 [5,32; 5,82] 201 (66,8%)	307	3,71 [3,52; 3,94] 231 (75,2%)	0,62 [0,51; 0,75] < 0,0001 AD = +1,84 Monate
2. Datenschnitt vom 30.07.2021	301	5,55 [5,32; 6,28] 231 (76,7%)	307	3,71 [3,52; 3,94] 248 (80,8%)	0,63 [0,53; 0,76] < 0,0001 AD = +1,84 Monate
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt 15.07.2020)^d					
Fatigue	301	0,76 [0,59; 0,89] 197 (65,4)	307	0,72 [0,49; 0,82] 180 (58,6)	0,88 [0,71; 1,09] 0,226
Übelkeit und Erbrechen	301	1,71 [1,41; 2,37] 140 (46,5)	307	1,28 [0,99; 1,87] 141 (45,9)	0,83 [0,65; 1,05] 0,121
Schmerzen	301	1,08 [0,95; 1,54] 165 (54,8)	307	1,08 [0,95; 1,38] 159 (51,8)	0,87 [0,69; 1,09] 0,220
Dyspnoe	301	4,44 [1,71; n. b.] 118 (39,2)	307	1,94 [1,51; 2,60] 130 (42,3)	0,78 [0,61; 1,01] 0,055
Schlaflosigkeit	301	1,81 [1,05; 2,60] 139 (46,2)	307	1,48 [1,08; 2,33] 134 (43,6)	0,85 [0,67; 1,09] 0,194
Appetitverlust	301	1,08 [0,82; 1,51] 164 (54,5)	307	1,15 [0,99; 1,71] 142 (46,3)	1,00 [0,80; 1,26] 0,969
Verstopfung	keine verwertbaren Daten ^e				
Diarrhö	301	2,14 [1,45; 7,49] 129 (42,9)	307	2,79 [1,58; 7,69] 114 (37,1)	1,01 [0,78; 1,30] 0,938
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, 1. Datenschnitt 15.07.2020)^f					
	301	2,53 [1,68; 5,52] 132 (43,9)	307	2,10 [1,51; 2,53] 136 (44,3)	0,79 [0,62; 1,01] 0,069



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt 15.07.2020) ^g					
Globaler Gesundheitsstatus	301	1,41 [1,02; 1,91] 162 (53,8)	307	0,99 [0,79; 1,18] 156 (50,8)	0,79 [0,63; 0,99] 0,046 AD = +0,42 Monate
Körperliche Funktion	301	1,87 [1,25; 2,66] 153 (50,8)	307	1,45 [1,12; 1,68] 151 (49,2)	0,78 [0,62; 0,99] 0,041 AD = +0,42 Monate
Rollenfunktion	301	0,99 [0,79; 1,38] 174 (57,8)	307	0,79 [0,72; 0,99] 175 (57,0)	0,76 [0,62; 0,95] 0,015 AD = +0,20 Monate
Emotionale Funktion	301	5,45 [2,46; 6,54] 116 (38,5)	307	2,43 [1,48; 4,17] 124 (40,4)	0,73 [0,56; 0,95] 0,019 AD = +3,02 Monate
Kognitive Funktion	301	1,71 [1,28; 2,20] 155 (51,5)	307	1,45 [1,02; 1,64] 143 (46,6)	0,91 [0,72; 1,14] 0,401
Soziale Funktion	301	1,02 [0,79; 1,41] 167 (55,5)	307	0,89 [0,76; 1,08] 156 (50,8)	0,87 [0,69; 1,09] 0,203

Nebenwirkungen^h

Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b

Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)

	296	0,20 [0,16; 0,23] 290 (98,0)	291	0,13 [0,10; 0,16] 288 (99,0)	-
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	296	14,36 [5,45; n. b.] 143 (48,3)	291	n. e. [5,26; n. b.] 135 (46,4)	0,94 [0,75; 1,20] 0,643
--	-----	-----------------------------------	-----	-----------------------------------	-------------------------------

Schwere unerwünschte Ereignisseⁱ

	296	1,77 [1,28; 2,27] 216 (73,0)	291	1,41 [0,95; 2,14] 200 (68,7)	0,96 [0,79; 1,17] 0,734
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	-------------------------------

Abbruch wegen UEs

	296	n. e. 62 (20,9)	291	n. e. 61 (21,0)	0,93 [0,65; 1,33] 0,697
--	-----	--------------------	-----	--------------------	-------------------------------



Spezifische unerwünschte Ereignisse

Verstopfung	keine verwertbaren Daten				
periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	296	5,68 [4,63; 8,34] 153 (51,7)	291	n. e. 104 (35,7)	1,40 [1,09; 1,81] 0,008
Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ^h)	296	n. e. 4 (1,4)	291	n. e. 16 (5,5)	0,23 [0,08; 0,70] 0,005
Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^h)	296	n. e. 21 (7,1)	291	n. e. 3 (1,0)	6,93 [2,07; 23,25] < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	296	n. e. 86 (29,1)	291	n. e. 26 (8,9)	3,67 [2,36; 5,70] < 0,001
Gehstörung (PT, UEs)	296	n. e. 10 (3,4)	291	n. e. 0 (0)	n. b. 0,004
Myalgie (PT, UEs)	296	n. e. 15 (5,1)	291	n. e. 35 (12,0)	0,40 [0,22; 0,73] 0,002
Dysgeusie (PT, UEs)	296	n. e. 75 (25,3)	291	n. e. 24 (8,2)	3,28 [2,07; 5,21] < 0,001
Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)	296	n. e. 20 (6,8)	291	n. e. 9 (3,1)	2,17 [0,99; 4,77] 0,048
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^j)	296	n. e. 32 (10,8)	291	n. e. 71 (24,4)	0,38 [0,25; 0,58] < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs ^{h,k})	296	n. e. 32 (10,8)	291	n. e. 14 (4,8)	2,03 [1,08; 3,82] 0,026
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, SUEs)	296	n. e. 14 (4,7)	291	n. e. 1 (0,3)	14,23 [1,87; 108,27] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^l)	296	n. e. 58 (19,6)	291	n. e. 35 (12,0)	1,62 [1,07; 2,47] 0,022
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^{l,m})	296	n. e. 46 (15,5)	291	n. e. 64 (22,0)	0,61 [0,42; 0,90] 0,012

a In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.

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

c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

e Die Ergebnisse zu Verstopfung sind nicht verwertbar.

f Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

g Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

h einschließlich der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind

i operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

j darunter die PTs „Anämie“, „febrile Neutropenie“ und „Neutropenie“ als häufigste Manifestationen

k darunter „periphere sensorische Neuropathie“ als häufigste Manifestation

l darunter die PTs „Pneumonie“ und „bakterielle Harnwegsinfektion“ als häufigste Manifestationen

m darunter die PTs „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“ als häufigste Manifestationen



Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization 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; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- 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.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

- 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

ca. 190 bis 590 Patientinnen und Patienten

- 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

ca. 220 bis 660 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: 5. September 2022):

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. Die Patientin oder 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

Es werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Jahrestherapiekosten:

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enfortumab Vedotin	141 589,50 € – 198 225,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	
<i>Vinflunin</i>	
Vinflunin	71 224,29 €
<i>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</i>	
Cisplatin	1 506,05 €
Gemcitabin	7 014,54 €
Cisplatin + Gemcitabin	8 520,59 €
Zusätzlich notwendige GKV - Kosten	242,72 € – 311,31 €

- a 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 nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. November 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Enfortumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39	3 900,00 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300,00 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39	3 900,00 €
Vinflunin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €



- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enfortumab Vedotin	141 589,50 € – 198 225,30 €
Best supportive care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best supportive care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Enfortumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39	3 900,00 €

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit 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, eingesetzt werden können:

- 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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

- 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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. Mai 2022 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 1. September 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. August 2022 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

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor)

Steckbrief	Fristen
<ul style="list-style-type: none">• Wirkstoff: Enfortumab Vedotin• Handelsname: Padcev• Therapeutisches Gebiet: Urothelkarzinom (onkologische Erkrankungen)• Pharmazeutischer Unternehmer: Astellas Pharma Europe B.V.	<ul style="list-style-type: none">• Beginn des Verfahrens: 01.06.2022• Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungsverfahren: 01.09.2022• Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2022• Beschlussfassung: Anfang Dezember 2022• Verfahrensstatus: Stellungsverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-06-01-D-790)

Modul 1

(PDF 452,73 kB)

Modul 2

(PDF 1.008,55 kB)

Modul 3

(PDF 2,40 MB)

Modul 4A

(PDF 42,56 MB)

Modul 4A Anhang 4_G1

(PDF 19,47 MB)

Modul 4A Anhang 4_G2

(PDF 13,38 MB)

Modul 4A Anhang 4_G3

(PDF 19,97 MB)

Modul 4A Statistik-Outputs zu Anhang 4_G3

(PDF 17,55 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,05 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Enfortumab Vedotin (Padcev)

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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten 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 für Enfortumab Vedotin als Monotherapie:

- Vinflunin Monotherapie

oder

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

b) Erwachsene Patienten 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 für Enfortumab Vedotin als Monotherapie:

- Best-Supportive-Care

Stand der Information: Januar 2022

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,60 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahme- verfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2022
- Mündliche Anhörung: 10.10.2022
Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2022 **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 57,50 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 Ärztesellschaften 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 **22.09.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Enfortumab Vedotin - 2022-06-01-D-790*). 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 beigelegt 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 10.10.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2022 unter 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: Anfang Dezember 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Oktober 2022 um 11:13 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 Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma Europe B.V.	22.09.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.09.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.09.2022
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie (verfristet)	27.09.2022

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
Astellas Pharma Europe B.V.						
Herr Giersdorf	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Prof. Dr. Ruof	nein	ja	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Sippel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Utzinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Herr PD Dr. Held	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Herr Prof. Dr. Grimm	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr 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 Europe B.V.

Datum	22.09.2022
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin (PADCEV™)
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 Astellas Stellung zur am 01.09.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin (PADCEV™) im Anwendungsgebiet (AWG) zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) empfiehlt darin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „Vinflunin Monotherapie oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin“ für Erwachsene, die für eine Chemotherapie geeignet sind (1).</p> <p>Astellas begrüßt die Bestätigung der klaren patientenrelevanten Vorteile von Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin in diesem schwer zu behandelnden Patientenkollektiv, sieht jedoch weitere relevante Aspekte als bisher nicht ausreichend berücksichtigt an. Von besonderer Bedeutung sind dabei:</p> <p>1. Die ZVT ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes; eine Unterteilung ist nicht sachgerecht</p> <p>Vor der Zulassung von Enfortumab Vedotin waren die nahezu austherapierten Patienten im AWG gekennzeichnet durch ein sehr kurzes Überleben von deutlich unter einem Jahr</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Median: 8,94 Monate; 2. Datenschnitt vom 30.07.2021) (2), eine schwere Symptomatik und eine massive Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Bei gleichzeitiger Abwesenheit im AWG spezifisch zugelassener Therapieoptionen, von Leitlinien-Empfehlungen und prospektiver confirmatorischer Evidenz, kann zum einen für die derzeit in Frage kommenden Therapieansätze keine Überlegenheit einzelner Optionen oder gar ein Therapiestandard abgeleitet werden. Zum anderen fehlen evidenzbasierte Kriterien, die eine Unterteilung der Patienten nach ihrer Eignung für eine Chemotherapie erlauben. Daher ist die <u>ZVT für alle Patienten</u> eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und Best Supportive Care (BSC)“.</p> <p>2. Enfortumab Vedotin zeigt als erste Substanz einen deutlichen Überlebensvorteil im AWG</p> <p>Die dem Dossier zugrundeliegende Zulassungsstudie EV-301 ist die erste randomisierte kontrollierte Studie (RCT) im AWG. Sie belegt einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Enfortumab Vedotin sowohl gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) (HR: 0,70 (95 %-KI [0,58; 0,85])); p = 0,0003; 2. Datenschnitt vom 30.07.2021) als auch gegenüber einer Vinflunin-Monotherapie allein (HR: 0,745 (85 %-KI</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[0,564; 0,985]); p = 0,1289; 2. Datenschnitt vom 30.07.2021; Anhebungsregel gemäß IQWiG Arbeitspapier – p < 0,15).</p> <p>3. Enfortumab Vedotin zeigt zusätzlich Vorteile bei Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen</p> <p>Gegenüber der von Astellas abgeleiteten ZVT weist Enfortumab Vedotin einen Zusatznutzen in der Morbidität und Lebensqualität. Das IQWiG hat in seiner Betrachtung gegenüber einer Vinflunin-Monotherapie ebenfalls eine patientenrelevante Überlegenheit in der Symptomatik und Lebensqualität festgestellt. Weiterhin liegt auf Basis der statistisch signifikanten Effekte in den Endpunkten schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (HR: 0,64 (95 %-KI [0,44; 0,93])); p = 0,0195; 2. Datenschnitt vom 30.07.2021) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (HR: 0,62 (95 %-KI [0,41; 0,96])); p = 0,0300; 2. Datenschnitt vom 30.07.2021) ein Vorteil gegenüber Vinflunin im Bereich der Sicherheit vor.</p> <p>Enfortumab Vedotin weist damit deutliche Vorteile gegenüber bisherigen Therapieoptionen in allen Endpunktkategorien auf. Die Evidenz hat sich bereits in entsprechenden Leitlinien-Empfehlungen (3-5) und einem European Society for Medical Oncology (ESMO)-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) Score von 4 niedergeschlagen (4) – gemäß ESMO-Leitlinie stellt Enfortumab Vedotin erstmalig einen evidenzbasierten Therapiestandard im AWG dar. Basierend auf den vorliegenden Daten liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen gegenüber der ZVT vor. Dies wird im Folgenden näher erläutert.</p>	
<p>1. <u>Für alle Patienten im AWG ist die ZVT eine Therapie nach Maßgabe des Arztes</u></p> <p>Das AWG von Enfortumab Vedotin umfasst Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.</p> <p>Die mediane Überlebenszeit der Patienten im Vergleichsarm der pivotalen Studie EV-301 lag bei 8,94 Monaten (2. Datenschnitt vom 30.07.2021) und damit weit unter einem Jahr (2). Im „European Public Assessment Report (EPAR)“ der European Medicines Agency (EMA) wird diesem Umstand Rechnung getragen. So betont die EMA: „<i>Locally advanced or metastatic Urothel Carcinoma is an incurable disease with poor long – term survival and represents a high unmet medical need</i>“ (6). Weiterhin führt die EMA aus: „<i>Urothel Carcinoma presents the highest recurrence rate among solid tumors and is the second leading cause of death in genitourinary cancers</i>“ (6).</p> <p>Die sehr kurze Lebenserwartung bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom zeigte sich auch in Studien zu den PD-(L)1-Inhibitoren. Sogar in der dem AWG von Enfortumab Vedotin vorausgehenden Therapielinie liegt die Lebenserwartung unter einer Therapie mit Pembrolizumab und Atezolizumab mit medianen 9,2 bzw. 10,8 Monaten deutlich unter einem Jahr (7, 8).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Enfortumab Vedotin Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinflunin, Pembrolizumab, Atezolizumab und Nivolumab zugelassen.</p> <p>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 fortgeschrittenem oder metastasierten Urothelkarzinom umfasst sind.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach</p> <p>§ 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es besteht somit ein hoher therapeutischer Bedarf.</p> <p>1.1. Es gibt keine spezifisch zugelassenen und evidenzbasierten Therapieoptionen im AWG von Enfortumab Vedotin</p> <p>Bislang liegen neben Enfortumab Vedotin kaum evidenzbasierte Therapieoptionen für Patienten, die bereits eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben, vor. In der S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom wird für das AWG von Enfortumab Vedotin keine Therapieempfehlung ausgesprochen (9). In der Stellungnahme zur Bestimmung der ZVT von Enfortumab Vedotin bestätigen die S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) gemeinsam: <i>„Tatsächlich liegen bislang keine prospektiven, sondern lediglich retrospektive Studienergebnisse vor“</i> (10).</p> <p>Zudem gibt es bislang keine Therapie, die im AWG von Enfortumab Vedotin spezifisch zugelassen ist. Dies wird vom G-BA im Beratungsgespräch zitiert (10) und darüber hinaus auch durch die EMA im EPAR zu Enfortumab Vedotin bestätigt: <i>„No treatment options are currently approved in the third-line setting for patients with metastatic urothelial cancer after failure of platinum-based and PD-1/ PD-L1 therapies“</i> (6).</p> <p>Leitlinien führen dennoch Therapieansätze mit verschiedenen Chemotherapien oder BSC auf (11). Aufgrund der fehlenden Evidenz kann allerdings keine Überlegenheit oder ein Therapiestandard für eine der verschiedenen Therapieansätze ausgesprochen werden. Daher erfolgt grundsätzlich eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, welche</p>	<p>- Nivolumab: Beschluss vom 21. Dezember 2017</p> <p>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.</p> <p>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“).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieoptionen genannt. Als mögliche Therapieoption sehen die Leitlinien der EAU übereinstimmend Vinflunin, das für die vorliegende Behandlungssituation auch zugelassen ist. Alternativ wird in den</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus Sicht von Astellas für das vorliegende AWG von Enfortumab Vedotin auch als ZVT anzusetzen ist. Wie im Dossier beschrieben, leitet Astellas in Modul 3A des Dossiers anhand der vom G-BA definierten Kriterien eine „<i>Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und Best Supportive Care (BSC)</i>“ als ZVT ab (12).</p> <p>Der IQWiG-Bericht stützt sich auf die vom G-BA im August 2021 abgeleitete unterteilte ZVT: Vinflunin Monotherapie oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (für Chemotherapie geeignete Patienten) bzw. BSC (für Chemotherapie ungeeignete Patienten).</p> <p>Astellas weicht von der vom G-BA definierten und IQWiG zur Nutzenbewertung herangezogenen Definition ab:</p> <p>1.2. Die ZVT ist daher eine Therapie nach Maßgabe des Arztes für alle Patienten im AWG von Enfortumab Vedotin</p> <p>Die vom G-BA im August 2021 vorgenommene Unterteilung ist aus Sicht von Astellas aus den nachfolgenden Gründen nicht korrekt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es gibt keine Kriterien für eine Unterteilung nach Chemotherapie-Eignung in den Leitlinien Definierte Parameter, wann eine solche übergeordnete Chemotherapie-Eignung, insbesondere im AWG von Enfortumab Vedotin, vorliegen soll, sind weder in den deutschen noch in den internationalen Leitlinien beschrieben. Im Gegensatz zur Eignung für eine Cisplatin-haltige Therapie, die sowohl in den deutschen als auch in den internationalen Leitlinien durch vorab festgelegte 	<p>Leitlinien der EAU auch auf den Einsatz von Taxanen, insbesondere Paclitaxel bzw. Docetaxel hingewiesen.</p> <p>Auch in den Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung wird von den klinischen Experten ausgeführt, dass Taxanen in der klinischen Versorgung eingesetzt werden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientengruppe a) als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>Insgesamt werden vom G-BA folgende Komparatoren im Rahmen einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe benannt:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien und Grenzwerte definiert ist, findet sich für die genannte übergeordnete Chemotherapie-Eignung kein fest definierter Kriterienkatalog. Daher kann keine pauschale Zuordnung der Patienten, wie sie die Einteilung in eine „Chemotherapie-geeignete“ Patientengruppe darstellt, erfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Definition der geeignetsten Therapie liegt in der Maßgabe des Arztes In Abwesenheit prädefinierter Parameter obliegt es der individuellen Maßgabe des Arztes, angesichts der möglichen Therapieoptionen im AWG eine auf den Patienten zugeschnittene Therapieentscheidung zu treffen. Wie in der Position der Fachgesellschaften zur ZVT dargelegt, ist die adäquate Therapie im AWG eine solche Therapie nach Maßgabe des Arztes, die z. B. Patientenpräferenz, Vortherapien und auch Gegenanzeigen der möglichen Therapieoptionen berücksichtigt (10). Auch BSC ist im betreffenden AWG eine mögliche Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Daher ist eine Unterteilung in separate Patientengruppen nicht adäquat. <p>Der G-BA hat in seinen im Mai 2018 und März 2021 festgelegten ZVTs für das vorliegende AWG ebenfalls keine derartige Unterteilung bezüglich einer Chemotherapie-Eignung vorgenommen. Dabei ist es nicht offensichtlich, welche neuen medizinischen Erkenntnisse im AWG zwischen März und August 2021 dazu geführt haben, dass eine Unterteilung in der aktuellen ZVT des G-BA eingeführt wurde. Dies wurde auch in der Position der Fachgesellschaften angemerkt (10).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vinflunin - Docetaxel - Paclitaxel - Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin. <p>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.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><u>zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe a) wie folgt bestimmt:</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vinflunin Monotherapie <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom mit mindestens zwei vorausgegangenen Therapien entschied der G-BA in sehr ähnlicher Sachlage explizit gegen eine Separierung der Population und ZVT. Dies wurde unter anderem wie folgt begründet: <i>„Eine Teilpopulation von Patienten für die ausschließlich Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt wird im vorliegenden Beschluss nicht separat adressiert, sondern als eine im betreffenden Anwendungsgebiet mögliche Umsetzung „einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes“ angesehen“</i> (13).</p> <p>Da neben den zuvor ausgeführten Aspekten hinsichtlich der ZVT im AWG von Enfortumab Vedotin auch keine inhaltlichen Gründe für ein abweichendes Vorgehen gegenüber dem Pomalidomid-Verfahren vorliegen, leitet Astellas die Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und BSC als ZVT für alle Patienten, ohne Unterteilung der Patientengruppen im AWG ab.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1.3. Die von der Therapie nach Maßgabe des Arztes umfassten Optionen sind nicht auf Vinflunin und die Kombination aus Cisplatin + Gemcitabin beschränkt</p> <p>Die vom G-BA vorgenommene Einschränkung der ZVT auf die Chemotherapien Vinflunin oder Cisplatin + Gemcitabin ist aus Sicht von Astellas aus den nachfolgenden Gründen nicht angemessen.</p> <p>Nationale und internationale Leitlinien schlagen neben der BSC trotz mangelnder Evidenz einen Therapieansatz mit unterschiedlichen Chemotherapien vor: Dazu gehören Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel. In der Leitlinie der DGHO, welche als einzige deutsche Leitlinie das AWG von Enfortumab Vedotin überhaupt darstellt, werden die oben aufgeführten Optionen, neben BSC, genannt (11).</p> <p>Keine der nationalen oder internationalen Leitlinien leitet eine evidenzbasierte Überlegenheit einer der möglichen Chemotherapie-Substanzen, oder gar einen Therapiestandard her. Die konkrete Wahl der Therapie liegt im Ermessen des behandelnden Arztes unter Auswahl aller oben genannten Optionen.</p> <p>Daher leitet Astellas die Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und BSC als ZVT für alle Patienten, ohne Unterteilung der Patientengruppen im AWG, ab.</p>	
<p>2. <u>Enfortumab Vedotin zeigt einen Vorteil im Gesamtüberleben</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die der Zulassung von Enfortumab Vedotin zugrundeliegende Studie EV-301 etabliert sowohl hinsichtlich der Evidenzgüte als auch in Bezug auf den Überlebensvorteil erstmalig einen Standard für Patienten nach vorheriger Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor. Es handelt sich um die erste für das AWG konzipierte Studie und die erste Studie, die einen Überlebensvorteil zeigt.</p> <p>2.1. Vergleich mit der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“</p> <p>In der pivotalen Studie EV-301 ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von beträchtlichem Ausmaß unter Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie (Vinflunin, Docetaxel oder Paclitaxel) (HR: 0,70 (95 %-KI [0,58; 0,85])); p = 0,0003; 2. Datenschnitt vom 30.07.2021). Das mediane Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 betrug 12,91 Monate (95 %-KI [11,01; 14,92]) unter Enfortumab Vedotin und 8,94 Monate (95 %-KI [8,25; 10,25]) im Vergleichsarm. Angesichts der palliativen Therapiesituation sowie der geringen Überlebenszeit unter den bisherigen therapeutischen Optionen handelt es sich hierbei um eine maßgebliche Verbesserung von hoher Versorgungsrelevanz. Damit liegt im Bereich der Mortalität nach Ansicht von Astellas ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und BSC“ vor.</p> <p>2.2. Vergleich mit Vinflunin</p>	<p><u>zur Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie EV-301 als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund operationalisiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>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.</p> <p>Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht wird als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des IQWiG erfolgt gegenüber einer Vinflunin-Monotherapie auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation der Studie EV-301, die im Anhang 4-G3 des Dossiers als eine ergänzende Darstellung erfolgte, da diese die Umsetzung der ZVT gemäß G-BA entspricht, aber aus Sicht von Astellas die ZVT im AWG nicht adäquat abbildet.</p> <p>Die Vinflunin Teilpopulation umfasst ausschließlich diejenigen Patienten, die gemäß Prüfarzt Vinflunin erhalten hätten, sofern sie in den Kontrollarm randomisiert worden wären, oder im Kontrollarm Vinflunin erhalten haben. Diese Teilpopulation macht lediglich ca. 25 % an der gesamten Studienpopulation aus – es ist zu berücksichtigen, dass das primäre Zielkriterium der Studie EV-301 nicht für dieses selektierte Patientenkollektiv gewertet ist.</p> <p>Die vorliegende Evidenz belegt auch hier einen Mortalitätsvorteil von Enfortumab Vedotin, was im Folgenden näher erläutert wird:</p> <p>Um den Powerverlust bei Betrachtung der Vinflunin-Teilpopulation der Studie EV-301 auszugleichen, besteht die Möglichkeit der Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau im Rahmen der Anhebungsregel (14). Diese Analyse des Gesamtüberlebens hat einen statistisch signifikanten ($p < 0,15$) Überlebensvorteil von Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin aufgezeigt (HR: 0,745 (85 %-KI [0,564; 0,985]), $p = 0,1289$; 2. Datenschnitt vom 30.07.2021).</p> <p>2.2.1. Die Voraussetzungen für die Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau im Rahmen der Anhebungsregel sind für das Gesamtüberleben vollständig erfüllt</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Ansicht des IQWiG (1) sind die Voraussetzungen für die Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau im Rahmen der Anhebungsregel nicht hinreichend sicher erfüllt. Deshalb werden vom IQWiG zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Vinflunin-Teilpopulation ohne Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau und ohne Übertragung der Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen. Dies ist nach Ansicht von Astellas nicht sachgerecht, da sämtliche Voraussetzungen, welche im IQWiG-Arbeitspapier GA18-01 (14) aufgeführt sind, für das Gesamtüberleben vollständig erfüllt sind:</p> <p>2.2.1.1. Erfolgreiches Durchlaufen der sequenzielle Testprozedur</p> <p>B. Die vorgeschriebene sequenzielle Testprozedur für den Endpunkt Gesamtüberleben läuft erfolgreich bis zum letzten Schritt durch (siehe Abbildung 1).</p>	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Testprozedur für das Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt	Ergebnis		Bedingung erfüllt?	
Schritt 1: Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor?	p = 0,1289		ja (p > 0,05)	
Schritt 2: Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor?	p = 0,0014		ja (p ≤ 0,05)	
Schritt 3: Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor?	$\frac{ZP}{HR: 0,745}$	$\frac{nZP}{HR: 0,734}$	ja	
Schritt 4: Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor?	p = 0,9779		ja (p > 0,05)	
Schritt 5: Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI	[0,564; 0,985] p = 0,1289		signifikant	
Quelle: (12) 2. Datenschnitt: 30.07.2021 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)				
Abbildung 1: Sequenzielle Testprozedur für den Endpunkt Gesamtüberleben - Anhebungsregel				
D. 2.2.1.2. Ausschluss einer qualitativen Interaktion aufgrund des gleichgerichteten Behandlungseffekts E. Aufgrund des gleichgerichteten Behandlungseffekts beim Gesamtüberleben (siehe Schritt 3 der sequenziellen Testprozedur) kann eine qualitative Interaktion zwischen der Taxan-Teilpopulation und der Vinflunin-Teilpopulation ausgeschlossen werden. Ausschluss einer qualitativen Interaktion bedeutet, dass kein oder ein gegenläufiger Effekt in der Punktschätzung zwischen der				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Taxan-Teilpopulation und Vinflunin-Teilpopulation mit vorliegt.</p> <p>2.2.1.3. Ausschluss einer qualitativen Interaktion auf Basis einer Simulation</p> <p>F. Auch die Simulation, welche das IQWiG zum Ausschluss einer qualitativen Interaktion vorschlägt (15) und im Rahmen dieser Stellungnahme durchgeführt worden ist (16), bestätigt nochmals, dass keine qualitative Interaktion zwischen diesen Teilpopulationen vorliegt.</p> <p>Simulation: Annahme</p> <p>Um eine qualitative Interaktion auszuschließen, wird im Rahmen dieser Simulation folgende Null- bzw. Alternativhypothese definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nullhypothese: Es liegt in der Punktschätzung kein Vorteil im Gesamtüberleben zwischen Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin in der Vinflunin-Teilpopulation vor ($HR_{ZP} \geq 1$) und eine Interaktion zwischen der Taxan- und der Vinflunin-Teilpopulation zum Signifikanzniveau von 0,05 vor. • Alternativhypothese: Es liegt in der Punktschätzung ein Vorteil im Gesamtüberleben zwischen Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin in der Vinflunin-Teilpopulation vor ($HR_{ZP} < 1$) und keine Interaktion zwischen der Taxan- und der Vinflunin-Teilpopulation zum Signifikanzniveau von 0,05 vor. 	

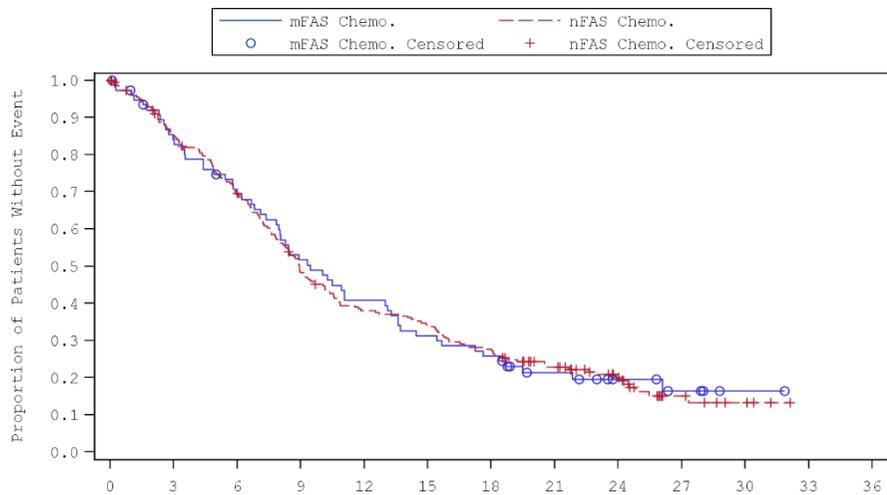
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G.</p> <p>Simulation: Vorgehen Die Simulation basiert auf den Studienergebnissen der EV-301 zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt vom 30.07.2021) und besteht aus 10.000 Simulationsvorgängen. Jeder dieser Simulationsdurchgänge liefert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein simuliertes Hazard Ratio (\widetilde{HR}_{ZP}) für das Gesamtüberleben in der Vinflunin-Teilpopulation und • einen simulierten p-Wert für den Interaktionstest (\widetilde{p}_I) zwischen der Taxan-Teilpopulation und der Vinflunin-Teilpopulation. <p>Es wird anschließend der Anteil an Simulationen bestimmt, die dasselbe oder ein extremeres Ergebnis im Vergleich zu dem in der Studie EV-301 tatsächlich beobachteten Ergebnis, liefern. Für die Bestimmung dieses Anteils wird folgende Definition herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • das simulierte Hazard Ratio (\widetilde{HR}_{ZP}) ist kleiner oder gleich dem tatsächlich beobachteten Hazard Ratio (HR_{ZP}): ($\widetilde{HR}_{ZP} \leq HR_{ZP}$) <p><u>und</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • der simulierte p-Wert für den Interaktionstest (\widetilde{p}_I) ist größer oder gleich dem tatsächlich beobachteten p-Wert (p_I): ($\widetilde{p}_I \geq p_I$) 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der empirische p-Wert spiegelt genau diesen Anteil an Simulationsdurchgängen wider. Unterschreitet der empirische p-Wert das Signifikanzniveau von 0,025, kann die Nullhypothese (kein Vorteil und eine Interaktion) verworfen werden und die Alternativhypothese (Vorteil und keine Interaktion) angenommen werden. Das verwendete Signifikanzniveau von 0,025 ist vom IQWiG im Rahmen der Methodenbeschreibung definiert worden (15).</p> <p>Ergebnis der Simulation: Da keine qualitative Interaktion vorliegt, kann das Ergebnis zum Gesamtüberleben der Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Im Rahmen dieser Simulation ergibt sich ein empirischer p-Wert von 0,0026. Die Nullhypothese (kein Vorteil und eine Interaktion) kann somit zu einem Signifikanzniveau von 0,025 verworfen werden und die Alternativhypothese (Vorteil und keine Interaktion) angenommen werden. Die Simulation zeigt, dass keine qualitative Interaktion vorliegt. Folglich kann das Ergebnis zum Gesamtüberleben der Gesamtpopulation mit ausreichender Sicherheit auf die Vinflunin-Teilpopulation übertragen werden und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (16).</p> <p>Somit sind alle Voraussetzungen, die im IQWiG-Arbeitspapier GA18-01 aufgeführt sind, vollständig erfüllt (14).</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2.2.2. Auch die klinisch-inhaltlichen Voraussetzungen für die Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau im Rahmen der Anhebungsregel sind erfüllt.</p> <ul style="list-style-type: none">• In der Studie EV-301 zeigt sich zum 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 unter der Behandlung mit Taxanen (8,94 Monate (95 %-KI [8,05; 10,32])) und Vinflunin (9,46 Monate (95 %-KI [7,85; 13,11])) ein sehr ähnlich ausgeprägtes medianes Gesamtüberleben. Darüber hinaus geht aus den folgenden Kaplan-Meier-Kurven (17) hervor, dass der prognostische Verlauf für das Gesamtüberleben unter der Behandlung mit Taxanen bzw. Vinfunin nahezu identisch ist (siehe Abbildung 2).	

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



No. of Subjects at Risk													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
mFAS Chemo.:	78	63	51	38	30	23	19	12	7	4	1	0	0
nFAS Chemo.:	229	187	152	104	81	73	59	42	25	9	4	0	0

Median (95% CI)	
mFAS Chemo.:	9.46 (7.85, 13.11)
nFAS Chemo.:	8.94 (8.05, 10.32)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum prognostischen Verlauf für das Gesamtüberleben unter der Behandlung mit Taxanen bzw. Vinflunin – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

(mFAS Chemo.: Vinflunin-Arm in der Vinflunin-Teilpopulation des modified Full-Analysis-Sets;
nFAS Chemo.: Taxan-Arm in der Taxan-Teilpopulation des modified Full-Analysis-Sets)

- Sowohl die Taxane als auch Vinflunin sind Derivate von Naturstoffen. Die Substanzen üben über den gleichen Wirkmechanismus ihren zytotoxischen Effekt aus – in beiden Fällen wird der Spindelapparat gehemmt (18-21).

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Auf klinischer Ebene entsprechen sowohl die Taxane als auch Vinflunin dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zur Therapie von vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom – die Substanzen werden konsistent in deutschen und internationalen Leitlinien genannt (4, 5, 9, 11). Eine regelhafte Unterscheidung beider Substanzen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit liegt nicht vor. Dass die Therapien aus klinisch-inhaltlicher Perspektive als hinreichend gleichwertig angesehen werden können, zeigt sich auch darin, dass sowohl Taxane als auch Vinflunin als gleichwertige Optionen in den Vergleichsarmen klinischer Studien im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom eingesetzt wurden und werden (22-25).• Taxane und Vinflunin werden nicht nur im Rahmen klinischer Studien in einem Vergleichsarm zusammengefasst – auch in der klinischen Praxis in Deutschland bei der Behandlung von Patienten im AWG werden die Substanzen gleichermaßen eingesetzt (26).• Die bereits im Dossier dargestellte Netzwerk-Metaanalyse der Studien EV-301, KEYNOTE-045 und IMvigor211 zeigt keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Vinflunin und den Taxanen (12).	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es gibt keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass eine klinische Unterschiedlichkeit bzgl. des Gesamtüberlebens vorliegt.</p> <p>2.2.3. Fazit</p> <p>Die Voraussetzungen für die Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau im Rahmen der Anhebungsregel sind für das Gesamtüberleben damit sowohl statistisch als auch klinisch-inhaltlich vollständig erfüllt.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Daten sowohl gegenüber den Chemotherapien aus dem Vergleichsarm der Zulassungsstudie EV-301 (Vinflunin, Docetaxel, Paclitaxel) als auch gegenüber Vinflunin einen statistisch signifikanten Gesamtüberlebensvorteil von Enfortumab Vedotin. In der Endpunktkategorie Mortalität liegt damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin vor – sowohl gegenüber der von Astellas abgeleiteten ZVT als auch gegenüber der Vergleichstherapie, die der IQWiG-Nutzenbewertung zugrunde liegt.</p>	
<p>3. <u>Enfortumab Vedotin weist Vorteile in der Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit auf und ist der neue Therapiestandard im betrachteten AWG</u></p> <p>Wie in Modul 1 und 4A des Dossiers dargestellt liegt neben dem Mortalitätsvorteil auf Basis der Daten der Studie EV-301 ein</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität</u> Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen gegenüber der von Astellas abgeleiteten ZVT „<i>Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und Best Supportive Care (BSC)</i>“ in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität vor.</p> <p>Das IQWiG diskutiert weiterhin in seiner Nutzenbewertung (Seite 9f.) verschiedene beobachtete Effekte im Vergleich zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin (1):</p> <p><i>„Für die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ausschließlich positive Effekte von Enfortumab Vedotin, [...] In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen gibt es für die Gesamtrate der schweren UEs und SUEs jeweils einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von beträchtlichem bzw. erheblichem Ausmaß für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen. [...] Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, für schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit nicht quantifizierbarem Ausmaß sowie für mehrere nicht schwerwiegende / nicht schwere mit beträchtlichem Ausmaß.“</i></p> <p>Nach Ansicht von Astellas ist in der Bewertung des IQWiG nicht ausreichend berücksichtigt, dass die beobachteten Sicherheitsvorteile gegenüber Vinflunin die Nachteile deutlich überwiegen. So ist klar erkennbar, dass sowohl in den Gesamtraten der schweren UE (HR: 0,64 (95 %-KI [0,44; 0,93]); p = 0,0195; 2. Datenschnitt vom 30.07.2021) als auch der SUE (HR: 0,62 (95 %-KI [0,41; 0,96]); p = 0,0300; 2. Datenschnitt vom 30.07.2021) als maßgebliche</p>	<p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie EV-301 wird mittels der Symptomskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte und ≥ 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.</p> <p>Für die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschied 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.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>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 ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite 0 bis 100). Für die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>Verträglichkeitsendpunkte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin vorliegt. Auch die Betrachtung der schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) – offenbart eine weitaus höhere Zahl an statistisch signifikanten Vorteilen. Tabelle 1 verdeutlicht die vorliegenden patientenrelevanten Sicherheitsvorteile von Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin:</p> <p>Tabelle 1: Positive und negative Sicherheitseffekte von Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin zum Datenschnitt vom 30.07.2021</p> <table border="1" data-bbox="168 1141 1070 1241"> <thead> <tr> <th data-bbox="168 1141 616 1197">Positive Effekte</th> <th data-bbox="616 1141 1070 1197">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="168 1197 1070 1241" style="text-align: center;">Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</td> </tr> </tbody> </table>	Positive Effekte	Negative Effekte	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		<p>Nutzenbewertung werden die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten herangezogen.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><u>zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie EV-301 wird mittels der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.</p> <p>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.</p> <p>Dabei gibt es für die Funktionsskala globaler Gesundheitsstatus eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Patientinnen und</p>
Positive Effekte	Negative Effekte				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate SUE • Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) • Febrile Neutropenie (PT) 	<p>H.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) 	<p>Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt ein Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe feststellen.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p>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 ≥ 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.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>Enfortumab Vedotin führt im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des</p>
<p>Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate Schwere UE • Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) • Febrile Neutropenie (PT) • Neutropenie (PT) • Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) • Abdominalschmerz (PT) • Untersuchungen (SOC) • Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) 	<p>I.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) • Periphere sensorische Neuropathie (PT) 	
<p>Zusammenfassend lässt sich feststellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit EV-301 wurde erstmalig eine pivotale RCT für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben, durchgeführt. Da weder eine speziell im AWG zugelassene noch eine in den Leitlinien als bisheriger Standard definierte Therapie existiert, ist die <u>ZVT für alle Patienten</u> eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, 		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und BSC. Eine Unterteilung der Patienten ist nicht sachgerecht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin konnte erstmalig ein medianes Gesamtüberleben von mehr als einem Jahr in diesem Patientenkollektiv erreicht werden. • In Anbetracht des hohen therapeutischen Bedarfs sind die in der Studie EV-301 festzustellenden Vorteile von Enfortumab Vedotin in der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von besonderer Bedeutung, wobei gegenüber einer Vinflunin-Monotherapie zusätzlich ein Sicherheitsvorteil und damit eine Überlegenheit in allen Endpunktkategorien besteht. <p>Enfortumab Vedotin stellt den neuen, bereits von der ESMO und in Leitlinien (3-5) bestätigten Therapiestandard im AWG dar. Insgesamt lässt sich daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT feststellen.</p>	<p>Gesamtüberlebens. Die Verlängerung der Überlebenszeit wird in ihrem Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Für die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>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 ≥ 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.</p> <p>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.</p> <p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten Phase III-Studie EV-301.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und schwere UEs wird als niedrig eingestuft.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</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)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1415. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A22-61. [online]. Stand: 29.08.2022. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-61_enfortumab-vedotin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [Zugriff: 29.08.2022]. 2022.
2. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enfortumab Vedotin (PADCEV™). Modul 4A - Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie sowie PD-(L)1-Inhibitor. [online]. Stand: 24.05.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5803/2022_05_24_Modul_4A_Enfortumab_Vedotin.pdf [Zugriff: 21.09.2022]. 2022.
3. Flaig, T. W., Spiess, P. E., Abern, M., Agarwal, N., Bangs, R. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 2.2022 – May 20, 2022. [online]. Stand: 20.05.2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf [Zugriff: 21.09.2022]. 2022.
4. Powles, T., Bellmunt, J., Comperat, E., De Santis, M., Huddart, R. et al. BLADDER CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP. Annals of Oncology 2021.
5. Witjes, J. A., Bruins, H. M., Carrión, A., Cathomas, R., Compérat, E. et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/> [Zugriff: 10.03.2022]. 2022.
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Padcev. EMA/249357/2022. [online]. Stand: 24.02.2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff: 21.09.2022]. 2022.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (Urothelkarzinom). [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4877/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_TrG.pdf [Zugriff: 21.09.2022]. 2018.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4878/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_TrG.pdf [Zugriff: 21.09.2022]. 2018.

9. Retz, M., Gschwend, J. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 – März 2020. AWMF-Registernummer: 032/0380L [online]. Stand: 01.03.2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf [Zugriff: 19.04.2021]. 2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-203. Enfortumab Vedotin zur Behandlung des Urothelkarzinoms. Stand: 16.11.2021. 2021.
11. de Wit, M., Bauernhofer, T., Bokemeyer, C., Grimm, M.-C., Hoffmann, W. et al. Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 03.2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 20.04.2021]. 2019.
12. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enfortumab Vedotin (PADCEV™). Modul 3A - Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie sowie PD-(L)1-Inhibitor. [online]. Stand: 24.05.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5801/2022_05_24_Modul3A_Enfortumab_Vedotin.pdf [Zugriff: 21.09.2022]. 2022.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid. [online]. Stand: 17.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf [Zugriff: 21.09.2022]. 2016.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 638. Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen. Auftrag: GA18-01. [online]. Stand: 20.06.2018. URL: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf [Zugriff: 22.12.2021]. 2018.
15. Grouven, U., Beckmann, L., Bender, R., Lange, S. Kriterien zur Überprüfung der Anwendbarkeit von Studienergebnissen. [online]. Stand: 21.06.2013. URL: https://www.iqwig.de/veranstaltungen/13-06-21_iqwig_im_dialog_ulrich_grouven_kriterien_zur_ueberpruefung_der_anwendbarkeit_von_studienergebnissen.pdf [Zugriff: 21.09.2022]. 2013.
16. Astellas. Simulation of 10,000 Hazard Ratios under the Null Hypothesis of no Treatment Effect in the Vinflunine Sub-population following IQWiG's EWR Rule. Stand: 20.09.2022. 2022.

17. Astellas. Figure OS.KM.CHEMO.FAS: Time to Overall Survival (Months) Among Patients Randomized to Chemotherapy (Full Analysis Set). Stand: 06.09.2022. 2022.
18. Bellmunt, J., Théodore, C., Demkov, T., Komyakov, B., Sengelov, L. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4454-61.
19. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2020.
20. Hikma Farmacêutica (Portugal), S. A. Docetaxel Hikma: Fachinformation [online]. Stand: 08.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2021.
21. Leistner, E. Die Biologie der Taxane: Arzneimittel aus der Natur. *Pharmazie in unserer Zeit* 2005; 34(2): 98-103.
22. Fradet, Y., Bellmunt, J., Vaughn, D. J., Lee, J. L., Fong, L. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30(6): 970-976.
23. Grivas, P., Tagawa, S. T., Bellmunt, J., Santis, M. D., Duran, I. et al. TROPiCS-04: Study of sacituzumab govitecan in metastatic or locally advanced unresectable urothelial cancer that has progressed after platinum and checkpoint inhibitor therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(6_suppl): TPS498-TPS498.
24. Powles, T., Duran, I., van der Heijden, M. S., Loriot, Y., Vogelzang, N. J. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10122): 748-757.
25. Powles, T., Rosenberg, J. E., Sonpavde, G. P., Loriot, Y., Duran, I. et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2021; 384(12): 1125-1135.
26. Astellas Pharma Europe Ltd. Non-Interventional Final Study Report - EVOLVE Germany: Real world evidence to demonstrate incidence / prevalence, demographic and clinical characteristics and clinical management associated with Urothelial Cancer Stage IV patients in Germany Stand: 20.09.2021. 2021.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. September 2022
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom), Nr. 1415, A22-61, Version 1.0, Stand: 29.08.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Enfortumab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat („Antibody Drug Conjugate“, ADC), das auf Nectin-4 abzielt, ein Adhäsionsprotein, das sich auf der Oberfläche von Urothelkarzinomzellen befindet. Es besteht aus einem vollständig humanen IgG1-κ-Antikörper, der über einen Protease-spaltbaren Maleimidocaproyl-Valin-Citrullin-Linker mit der Mikrotubuli-hemmenden Substanz Monomethyl Auristatin E (MMAE) konjugiert ist. Nicht klinische Daten deuten darauf hin, dass die antineoplastische Aktivität von Enfortumab Vedotin auf die Bindung des ADC an Nectin-4-exprimierende Zellen, gefolgt von der Internalisierung des ADC-Nectin-4-Komplexes und der Freisetzung von MMAE durch proteolytische Spaltung, zurückzuführen ist. Die Freisetzung von MMAE unterbricht das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle und führt in der Folge zum Zellzyklus-Stillstand und zum apoptotischen Zelltod. MMAE, das von Enfortumab-Vedotin-Zielzellen freigesetzt wird, kann in nahegelegene, schwach Nectin-4-exprimierende Zellen diffundieren, was zu einem zytotoxischen Zelltod führt (1).</p> <p>Enfortumab Vedotin ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen „Programmed Death Receptor-1(PD-1)- oder „Programmed Death Ligand-1(PD-L1)-Inhibitor“ erhalten haben (1).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird Enfortumab Vedotin in dieser Indikation bewertet.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin</p> <table border="1" data-bbox="331 711 1205 1118"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 711 450 775">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 711 904 775">Indikation</th> <th data-bbox="904 711 1205 775">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 775 450 951">1</td> <td data-bbox="450 775 904 951">Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom^b, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist</td> <td data-bbox="904 775 1205 951">Vinflunin Monotherapie oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 951 450 1118">2</td> <td data-bbox="450 951 904 1118">Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom^b, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist</td> <td data-bbox="904 951 1205 1118">BSC^c</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1118 1205 1329"> a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst sind, deren lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom inoperabel ist. c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ BSC: „Best Supportive Care; PD-(L)1: „Programmed Death Receptor (Ligand)-1“ </p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ^b , die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist	Vinflunin Monotherapie oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	2	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ^b , die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist	BSC ^c	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Enfortumab Vedotin Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinflunin, Pembrolizumab, Atezolizumab und Nivolumab zugelassen.</p> <p>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 fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom umfasst sind.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach</p> <p>§ 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ^b , die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist	Vinflunin Monotherapie oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin									
2	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ^b , die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist	BSC ^c									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>- Nivolumab: Beschluss vom 21. Dezember 2017</p> <p>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.</p> <p>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“).</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt liegen nur begrenzt Therapieempfehlungen zu einer Drittlinietherapie für Patienten, die bereits vorherige Behandlungen mit einer platinhaltigen Chemotherapie und mit einem PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben, vor.</p> <p>In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieoptionen genannt. Als mögliche Therapieoption sehen die Leitlinien der EAU übereinstimmend Vinflunin, das für die</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegende Behandlungssituation auch zugelassen ist. Alternativ wird in den Leitlinien der EAU auch auf den Einsatz von Taxanen, insbesondere Paclitaxel bzw. Docetaxel hingewiesen.</p> <p>Auch in den Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung wird von den klinischen Experten ausgeführt, dass Taxanen in der klinischen Versorgung eingesetzt werden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientengruppe a) als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>Insgesamt werden vom G-BA folgende Komparatoren im Rahmen einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe benannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vinflunin - Docetaxel - Paclitaxel - Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin. <p>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.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><u>zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe a) wie folgt bestimmt:</p> <p>a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und die für eine Chemotherapie geeignet sind</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vinflunin Monotherapie <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin <p>Im Rahmen des Stimmnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass auch der Behandlung mit Taxanen (Docetaxel und Paclitaxel) ein relevanter Stellenwert in der Versorgung beigemessen wird.</p> <p>In Anbetracht der Stimmnahmen 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Eingereichte Daten</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Das IQWiG hat Ergebnisse aus der Studie EV-301 (2) eingeschlossen. Es handelt sich um eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie der Phase III zum Vergleich von Enfortumab Vedotin mit einer Monotherapie nach Wahl der behandelnden Ärztinnen und Ärzte mit den Optionen Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel.</p> <p>Da in Deutschland nur Vinflunin in dieser Indikation zugelassen ist, ist nur die Vinflunin-behandelte Teilpopulation für die Nutzenbewertung relevant, entsprechend der vom G-BA festgelegten ZVT. Diese umfasst jedoch aus den insgesamt 307 Patientinnen und Patienten des Kontrollarmes nur 78 mit Vinflunin behandelte Patientinnen und Patienten, sodass Zweifel an der Aussagekraft der statistischen Power für die Bewertung von Unterschieden zwischen den Therapiearmen bestehen. Das offene Studiendesign geht ebenfalls mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial einher (3).</p> <p>Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen, sodass die Nutzenbewertung auch nur auf Patientinnen und Patienten mit einem entsprechend gutem Allgemeinzustand begrenzt werden muss.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Patientengruppe a)</i></p> <p><u>zur Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie EV-301 als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund operationalisiert.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht wird als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 umfasst 73 Patientinnen und Patienten im Enfortumab-Vedotin- und 78 im Vinflunin-Arm.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS). Weiterhin werden die patientenrelevanten sekundären Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und unerwünschte Ereignisse (UE) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>Die Operationalisierung der UE erfolgte als „Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“. Diese Operationalisierung ist aus klinischer Sicht inadäquat. Vielmehr müssen die kumulativen Inzidenzen der UE in den Therapiearmen statistisch analysiert werden, um die Nebenwirkungsraten miteinander vergleichen zu können.</p> <p>Ergebnisse</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>OS</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfortumab-Vedotin-Arm 12,81 vs. Vinflunin-Arm 9,46 (Hazard Ratio (HR) 0,75 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,51–1,09); p = 0,129) <p>Beim OS gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>Morbidität</u></p>	<p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie EV-301 wird mittels der Symptomskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.</p> <p>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.</p> <p>Für die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschied 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p><u>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</u></p> <p>Für die Endpunkte Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitverlust (hier nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre aufgrund Effektmofifikation durch das Alter) gab es einen statistisch signifikanten Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin. Für den Endpunkt Diarrhö ergab sich allerdings ein statistisch signifikanter Vorteil für Vinflunin gegenüber Enfortumab Vedotin.</p> <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>Für diesen Endpunkt bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>HRQoL (EORTC QLQ-C30)</u></p> <p>Für den Endpunkt „soziale Funktion“ gab es einen statistisch signifikanten Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin. Für die Endpunkte Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion gab es ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin, allerdings nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre (aufgrund Effektmofifikation durch das Alter).</p> <p><u>UE</u></p> <p><i>Kumulative Inzidenzen</i></p> <p>Tabelle 2: kumulative Inzidenzen</p> <table border="1" data-bbox="331 1273 1205 1391"> <thead> <tr> <th>unerwünschte Ereignisse (UE)</th> <th>Enfortumab-Vedotin-Arm</th> <th>Vinflunin-Arm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtrate UE</td> <td>97,2 %</td> <td>98,7 %</td> </tr> <tr> <td>schwerwiegende UE (SUE)</td> <td>52,1 %</td> <td>65,3 %</td> </tr> </tbody> </table>	unerwünschte Ereignisse (UE)	Enfortumab-Vedotin-Arm	Vinflunin-Arm	Gesamtrate UE	97,2 %	98,7 %	schwerwiegende UE (SUE)	52,1 %	65,3 %	<p>zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor. Für Männer zeigt sich demgegenüber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>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 ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite 0 bis 100). Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten herangezogen.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><u>zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie EV-301 wird mittels der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.</p>
unerwünschte Ereignisse (UE)	Enfortumab-Vedotin-Arm	Vinflunin-Arm									
Gesamtrate UE	97,2 %	98,7 %									
schwerwiegende UE (SUE)	52,1 %	65,3 %									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<table border="1" data-bbox="331 395 1205 758"> <tr> <td>schwere UE (CTCAE Grad 3–5)</td> <td>71,8 %</td> <td>77,3 %</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE</td> <td>35,2 %</td> <td>26,7 %</td> </tr> <tr> <td>periphere Neuropathie</td> <td>50,7 %</td> <td>18,7 %</td> </tr> <tr> <td>schwere Hyperglykämie</td> <td>8,5 %</td> <td>2,7 %</td> </tr> <tr> <td>schwere Neutropenie</td> <td>4,2 %</td> <td>14,7 %</td> </tr> <tr> <td>schwere febrile Neutropenie</td> <td>0 %</td> <td>8,0 %</td> </tr> <tr> <td>Augenerkrankungen</td> <td>35,2 %</td> <td>4,0 %</td> </tr> <tr> <td>Bindehautentzündung</td> <td>15,5 %</td> <td>2,7 %</td> </tr> <tr> <td>Diarrhö</td> <td>45,1 %</td> <td>20,0 %</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</td> <td>74,6 %</td> <td>33,3 %</td> </tr> <tr> <td>schwere Erkrankungen des Nervensystems</td> <td>12,7 %</td> <td>0 %</td> </tr> </table> <p data-bbox="331 774 1205 949">Das Nebenwirkungsprofil von Enfortumab Vedotin und Vinflunin erscheint unterschiedlich, mit z. B. mehr Neurotoxizität bei Enfortumab Vedotin, aber mehr Hämatotoxizität bei Vinflunin. Insgesamt ergibt sich hieraus jedoch kein ausgeprägter Vorteil für einen der Therapiearme.</p> <p data-bbox="331 965 537 997">Fragestellung 2</p> <p data-bbox="331 1013 1205 1085">Für Fragestellung 2 wurden keine geeigneten Daten eingereicht; somit gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.</p>	schwere UE (CTCAE Grad 3–5)	71,8 %	77,3 %	Abbruch wegen UE	35,2 %	26,7 %	periphere Neuropathie	50,7 %	18,7 %	schwere Hyperglykämie	8,5 %	2,7 %	schwere Neutropenie	4,2 %	14,7 %	schwere febrile Neutropenie	0 %	8,0 %	Augenerkrankungen	35,2 %	4,0 %	Bindehautentzündung	15,5 %	2,7 %	Diarrhö	45,1 %	20,0 %	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	74,6 %	33,3 %	schwere Erkrankungen des Nervensystems	12,7 %	0 %	<p data-bbox="1232 399 2083 630">Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.</p> <p data-bbox="1232 646 2083 1117">Insgesamt zeigt sich für die Funktionskalen 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 Funktionskala globaler Gesundheitsstatus eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten ≥ 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.</p> <p data-bbox="1232 1133 2083 1252">In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt ein Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe feststellen.</p> <p data-bbox="1232 1268 1568 1300"><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p data-bbox="1232 1316 1736 1356"><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p>	
schwere UE (CTCAE Grad 3–5)	71,8 %	77,3 %																																		
Abbruch wegen UE	35,2 %	26,7 %																																		
periphere Neuropathie	50,7 %	18,7 %																																		
schwere Hyperglykämie	8,5 %	2,7 %																																		
schwere Neutropenie	4,2 %	14,7 %																																		
schwere febrile Neutropenie	0 %	8,0 %																																		
Augenerkrankungen	35,2 %	4,0 %																																		
Bindehautentzündung	15,5 %	2,7 %																																		
Diarrhö	45,1 %	20,0 %																																		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	74,6 %	33,3 %																																		
schwere Erkrankungen des Nervensystems	12,7 %	0 %																																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Studie EV-301 traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>SUEs und schwere UEs</i></p> <p>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.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p><i>Verstopfung</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt Verstopfung liegen keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Enfortumab Vedotin mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor.</p> <p><i>Febrile Neutropenie (SUEs)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (schwere UEs)</i></p> <p>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 ≥ 65 Jahre weisen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe auf. Für</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Untersuchungen (schwere UEs)</i></p> <p>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.</p> <p><i>weitere spezifische UE</i></p> <p>Beim Endpunkt Myalgie (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unterschiede zum Nachteil für Enfortumab Vedotin gegenüber der Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>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 ≥ 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.</p> <p><u>zu Effektmodifikationen</u></p> <p>Für eine Vielzahl von Endpunkten ergeben sich Effektmodifikationen:</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Appetitverlust und febrile Neutropenie (SUEs) zeigt sich jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt bleibt jedoch unklar, inwieweit sich die verschiedenen Subgruppen überschneiden, so dass die Ableitung eines Zusatznutzens nicht getrennt nach Subgruppen erfolgt.</p> <p><i>Patientengruppe b)</i></p> <p>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.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Trotz methodologischer Schwächen und fehlendem statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Therapiearmen für den primären Endpunkt OS bestehen geringe Vorteile für Enfortumab Vedotin bei der Morbidität, die – analog zur Position des IQWiG – die Anerkennung eines Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen für Fragestellung 1 zugunsten des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats rechtfertigen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Patientengruppe a)</i></p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor.</p> <p>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.</p> <p>Für die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>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 ≥ 3) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein relevanter</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unterschied feststellen. Im Detail zeigen sich sowohl Vorteile als auch Nachteile bei den spezifischen UE für Enfortumab Vedotin.</p> <p>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.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten Phase III- Studie EV-301.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und schwere UEs wird als niedrig eingestuft.</p> <p>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.</p> <p>Zudem zeigt sich bei mehreren Endpunkten eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Insbesondere die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht bei dem</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit ECOG-PS 0 oder 1, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist, für Enfortumab Vedotin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, ist ein Zusatznutzen für Enfortumab Vedotin jedoch nicht belegt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Kurzfassung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Padcev mit dem Wirkstoff Enfortumab Vedotin.</p> <p>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.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>b) <u>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</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe <p>b) <u>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</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p>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.</p> <p>zu a)</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin liegen Ergebnissen der Studie EV-301 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nebenwirkungen im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor.</p> <p>Enfortumab Vedotin führt im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ergibt sich ein Vorteil für Enfortumab Vedotin.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen liegt kein relevanter Unterschied für Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zusatznutzens für die gesamte Patientenpopulation zutreffend ist.</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p> <p>zu b)</p> <p>Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Astellas Pharma Europe B.V.: Fachinformation "Padcev 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: April 2022.
2. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP et al.: Enfortumab Vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021; 384: 1125-1135.
3. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.

5.3 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.09.2022
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin (Padcev)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. September 2022 eine Nutzenbewertung zu Enfortumab Vedotin (Padcev) von Astellas Pharma Europe B.V. veröffentlicht.</p> <p>Enfortumab Vedotin als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patient:innengruppen: (a) Patient:innen, die für eine Chemotherapie geeignet sind, mit der Vergleichstherapie Vinflunin Monotherapie oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin sowie (b) Patient:innen, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind mit Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie.</p> <p>Für (a) sieht das IQWiG in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen ergibt sich insb. aus positiven Effekten bei Symptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für (b) sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Hierfür habe das IQWiG keine Studien identifiziert.</p> <p>Der Hersteller beansprucht insg. einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Powerverlust durch das Slicing der Studienpopulation ohne Berücksichtigung</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Laut IQWiG führt der pU für die Nutzenbewertung für die Ergebnisse aller Endpunkte der Vinflunin-Teilpopulation Testungen mit erhöhtem Signifikanzniveau durch. Dies wird seitens des pU damit begründet, dass mit der Betrachtung einer Teilpopulation in der Regel ein Powerverlust (für das Gesamtüberleben) einhergeht. Das IQWiG folgt dieser Vorgehensweise nicht. Abweichend vom pU werden die Ergebnisse der Vinflunin-Teilpopulation ohne Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau und ohne Übertragung der Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen. Kritisch anzumerken ist, dass damit der durch das Slicing der Studienpopulation (von 608 auf 151) durch die Vorgaben der Nutzenbewertung entstehende Powerverlust gänzlich unberücksichtigt bleibt. Damit wird auch der Vorteil im Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>	<p><u>zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe a) wie folgt bestimmt:</p> <p>c) <u>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</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Vinflunin Monotherapie <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</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 Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</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:

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)

Datum	27. September 2022
Stellungnahme zu	Enfortumab Vedotin
Stellungnahme von	DGHO, DGU

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin (Padcef®) ist ein weiteres Verfahren zum fortgeschrittenen Urothelkarzinom und das erste Verfahren zu diesem Antikörperkonjugat. Enfortumab Vedotin ist indiziert zur Monotherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 863 1370 1145"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>für Chemotherapie geeignet</td> <td>Cisplatin + Gemcitabin oder Vinflunin</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis-</td> <td>geringer Zusatznutzen</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>für Chemotherapie nicht geeignet</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Der G-BA hat die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht nicht der Beratung des G-BA seitens der Fachgesellschaften. Bei 	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	für Chemotherapie geeignet	Cisplatin + Gemcitabin oder Vinflunin	beträchtlich	Hinweis-	geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt	für Chemotherapie nicht geeignet	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
für Chemotherapie geeignet	Cisplatin + Gemcitabin oder Vinflunin	beträchtlich	Hinweis-	geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt																			
für Chemotherapie nicht geeignet	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Chemotherapie-geeigneten Pat. wird Vinflunin oder der Einsatz eines Taxans empfohlen. Standard bei Pat., die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, ist Best Supportive Care.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie EV-301. • Enfortumab Vedotin führte gegenüber Chemotherapie (Vinflunin, Docetaxel, Paclitaxel) zur statistisch signifikanten Erhöhung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. • Bei Auswertung von Einzelparametern des Patient-Report-Outcome ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enfortumab Vedotin bei Fatigue und Schmerz, zuungunsten von Enfortumab Vedotin bei Diarrhoe. • Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten gleich häufig im Enfortumab Vedotin- und im Kontrollarm auf. Besondere Beachtung unter Enfortumab Vedotin erfordern kutane Reaktionen, Diarrhoe, periphere sensorische Neuropathie und Hyperglykämie. Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Enfortumab Vedotin und unter Chemotherapie gleich hoch. • 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 auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch): 4 <p>Die Therapie mit dem Antikörperkonjugat Enfortumab Vedotin ist eine Erweiterung der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach Vorbehandlung mit Platin-haltiger Chemotherapie und einem Immuncheckpoint-Inhibitor.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).</p> <p>Während die Erkrankung bei etwa zwei Drittel der Patienten nach lokaler Resektion und aktiver Nachsorge klinisch vergleichsweise unproblematisch verläuft (niedriges Invasionsrisiko, niedrige Metastasierungsfrequenz), tritt bei den übrigen ein aggressiver Verlauf mit rascher lokaler Progression und hoher Metastasierungsfrequenz ein [2]. Trotz radikaler chirurgischer Therapieverfahren liegt das tumor-spezifische Überleben bei Patienten mit einem aggressiven UC nach 5 Jahren nur knapp über 50% [3]. Auch der Einsatz konventioneller Chemotherapieverfahren konnte bislang an diesen schlechten Ergebnissen nichts ändern. Eine perioperative Systemtherapie (neoadjuvant oder adjuvant) führt nur zu einer marginalen Verbesserung (etwa 5-10%) des tumorspezifischen Überlebens [4]. Rezidive sind dabei in aller Regel Fernmetastasen.</p> <p>Bei Patienten mit einem metastasierten UC kann die Erkrankung nur palliativ behandelt werden. Zum Einsatz kommen dabei, wie bei der perioperativen Chemotherapie, platinbasierte Kombinations-Therapien, Monochemotherapien und Immuntherapien. Diwohl einzelne Patienten, die auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren ansprechen, eine außergewöhnliche langfristige Reaktion zeigen, scheint die Mehrheit der Patienten (> 70%) keinen Nutzen davon zu tragen [1].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Behandlungsstandard bei Pat. mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, die während oder nach Erhalt von mindestens einer vorherigen systemischen Chemotherapie oder vorheriger PD1/PD-L1- Therapie (als Monotherapie oder Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie) einen Progress erleiden, ist eine weitere Systemtherapie oder eine Best Supportive Care Strategie [1, 5].</p> <p>Bei Pat., die einen Progress unter einer Erstlinientherapie (Cisplatin-ungeeignete Pat. mit einem IC [immune cell] Score $\geq 5\%$ oder einem CPS [combined positivity score] $\geq 10\%$) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Atezolizumab oder Pembrolizumab) erleiden, kann entsprechend eines Expertenkonsens der S3-Leitlinie eine Kombinations- oder Mono-Chemotherapie durchgeführt werden (vgl. konsensbasierte Empfehlung 9.34) [1,5]. Eine Empfehlung hinsichtlich eines speziellen Therapieregimes wird aufgrund fehlender Daten in der S3-Leitlinie nicht ausgesprochen.</p> <p>Tatsächlich liegen bislang keine prospektiven, sondern lediglich retrospektive Studienergebnisse vor. Die systematische Literaturrecherche der Leitliniengruppe konnte lediglich eine Arbeit identifizieren, in der sich eine Polychemotherapie wirksam nach vorangegangener Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zeigte [6]. Dies konnte aktuell durch mindestens eine weitere retrospektive Arbeit bestätigt werden [7].</p> <p>Gleiches gilt für die Weiterbehandlung nach einer Platin-haltigen Chemotherapie gefolgt von einer Immunerhaltungstherapie mit Avelumab bzw. einer Immuntherapie (Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab) bei progredienter Erkrankung nach Platin-haltiger Vortherapie.</p> <p>Leitlinienkonform wäre bei diesen Pat. am ehesten eine Behandlung mit Vinflunin indiziert. Hier liegt eine Zulassung nach Versagen einer platin-basierten Chemotherapie vor (vgl. evidenzbasierte Empfehlung 9.31). Zulassung und Empfehlung basieren auf den Ergebnissen einer randomisierten Phase III-Studie, die in der auswertbaren Patientenpopulation einen signifikanten Überlebensvorteil der mit Vinflunin-behandelten Pat. gegenüber dem Kontrollarm (<i>best supportive care</i>) zeigte [8].</p> <p>Alternativ kann ein Taxan zum Einsatz kommen (ggf. in Kombination mit Gemcitabin, vgl. evidenzbasierte Empfehlung 9.32) [1, 2]. Grundlage für den Einsatz von Taxanen sind eine Reihe kleinerer Phase-II bzw. III Studien, in denen sich hinsichtlich des Überlebens der Pat. vergleichbare Wirksamkeitsdaten fanden (Übersicht in [1]).</p> <p>Dabei bleibt festzuhalten, dass die Daten zu Vinflunin ebenso wie zu den Taxanen vor dem Eingang der Checkpoint-Inhibitoren in den Behandlungsalgorithmus des Urothelkarzinoms generiert wurden.</p> <p>Neben den bereits zuvor angeführten Behandlungsoptionen stellt der Verzicht auf tumorspezifische Therapien zugunsten einer rein palliativ-symptomatischen Behandlung im Sinne einer <i>Best Supportive Care</i> Strategie eine</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>weitere Option dar. Dies betrifft insbesondere Pat. in reduziertem Allgemeinzustand oder mit einem ungünstigen Tumorstatus (z. B. ausgedehnte hepatische Metastasierung).</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 in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Tabelle 2: Enfortumab Vedotin in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms</p> <table border="1" data-bbox="163 810 1377 1106"> <thead> <tr> <th>Studie¹</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR² HR³</th> <th>PFÜ⁴ HR³</th> <th>ÜL⁵ HR³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EV-301 [9]</td> <td>fortgeschrittenes Urothelkarzinom</td> <td>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)</td> <td>Enfortumab Vedotin</td> <td>608</td> <td>17,9 vs 40,6⁵ p < 0,0001</td> <td>3,71 vs 5,55 0,63⁷ p < 0,0001</td> <td>8,94 vs 12,91 0,70 p = 0,0003</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;</p>	Studie ¹	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² HR ³	PFÜ ⁴ HR ³	ÜL ⁵ HR ³	EV-301 [9]	fortgeschrittenes Urothelkarzinom	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)	Enfortumab Vedotin	608	17,9 vs 40,6 ⁵ p < 0,0001	3,71 vs 5,55 0,63 ⁷ p < 0,0001	8,94 vs 12,91 0,70 p = 0,0003	
Studie ¹	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² HR ³	PFÜ ⁴ HR ³	ÜL ⁵ HR ³										
EV-301 [9]	fortgeschrittenes Urothelkarzinom	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)	Enfortumab Vedotin	608	17,9 vs 40,6 ⁵ p < 0,0001	3,71 vs 5,55 0,63 ⁷ p < 0,0001	8,94 vs 12,91 0,70 p = 0,0003										

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>4. Dossier und Bewertung von Enfortumab Vedotin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht nicht der Beratung des G-BA seitens der Fachgesellschaften. In der Begründung der ZVT seitens des G-BA ist der Algorithmus der europäischen Leitlinie korrekt abgebildet, aber nicht korrekt in die Festlegung der ZVT übernommen worden.</p> <p>Bei Chemotherapie-geeigneten Pat. wird Vinflunin oder der Einsatz eines Taxans empfohlen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Enfortumab Vedotin Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinflunin, Pembrolizumab, Atezolizumab und Nivolumab zugelassen. 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.

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>3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>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.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieoptionen genannt.^{9,10,11}</p> <p>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.</p> <p>Auch in den Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung wird von den klinischen Experten ausgeführt, dass Taxanen in der klinischen Versorgung eingesetzt werden.</p> <p>Paclitaxel und Docetaxel sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung</p>

⁹ European Association of Urology (EAU) 2021; EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma.

¹⁰ NCCN, 2021 Bladder Cancer, Version 3.2021

¹¹ Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientengruppe a) als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>Insgesamt werden vom G-BA folgende Komparatoren im Rahmen einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe benannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vinflunin - Docetaxel - Paclitaxel - Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin. <p>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.</p>

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 hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe a) wie folgt bestimmt:</p> <p>d) <u>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</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Vinflunin Monotherapie <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

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>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie EV-301 zum Vergleich von Enfortumab Vedotin versus Chemotherapie (Taxan oder Vinflunin). Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt.</p> <p>Der zweite Datenschnitt erfolgte am 30 Juli 2021.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Enfortumab Vedotin signifikant verlängert (HR 0,70; Median 3,97 Monate). Nach 30 Monaten liegt die Überlebensrate unter Enfortumab Vedotin höher als in der Kontrollgruppe.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Patientengruppe a)</i></p> <p><u>zur Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie EV-301 als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund operationalisiert.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>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.</p> <p>Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht wird als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin (HR 0,63; Median 1,84 Monate).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Patientengruppe a)</i></p> <p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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 Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie EV-301 wird mittels der Symptomskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.</p> <p>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.</p> <p>Für die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>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.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>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 ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite 0 bis 100). Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate lag unter Enfortumab Vedotin um mehr als doppelt so hoch. Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin (HR 0,63; Median 1,84 Monate).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Hier zeigte sich in den Funktionskalen zum globalen Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Bei Auswertung von Einzelparametern der Symptomatik ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enfortumab Vedotin bei Fatigue und Schmerz, zuungunsten von Enfortumab Vedotin bei Diarrhoe.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Patientengruppe a)</i></p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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 Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie EV-301 wird mittels der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.</p> <p>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 ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von</p>

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>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.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt ein Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe feststellen.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten gleich häufig im Enfortumab Vedotin- und im Kontrollarm auf, 51,4% vs 49,8%. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die unter Enfortumab Vedotin häufiger als im Chemotherapie-Arm und bei mehr als 5% der Pat. auftraten, waren Diarrhoe, makulopapulöses Exanthem, periphere sensorische Neuropathie, Pruritus, Fatigue, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Geschmacksverlust, Übelkeit, Exanthem, Anämie und Neutropenie. Als schwere Nebenwirkung trat bei 2% der Pat. eine Hyperglykämie auf.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Enfortumab Vedotin und unter Chemotherapie gleich hoch, 18,2 vs 19,2%.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Patientengruppe a)</i></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie EV-301 traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>SUEs und schwere UEs</i></p> <p>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.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>Verstopfung</i></p> <p>Für den Endpunkt Verstopfung liegen keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Enfortumab Vedotin mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor.</p> <p><i>Febrile Neutropenie (SUEs)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (schwere UEs)</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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 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 ≥ 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.</p> <p><i>Untersuchungen (schwere UEs)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>weitere spezifische UE</i></p> <p>Beim Endpunkt Myalgie (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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)
		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 ≥ 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.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</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 anhand der</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers 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)
	<p>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 [10].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Enfortumab Vedotin: 4</p>	
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom haben nach Vorbehandlung mit einer Platin-haltigen Chemotherapie und einer Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor eine kurze Lebenserwartung. Enfortumab Vedotin führte in der Zulassungsstudie zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>In der Versorgung werden Vinflunin oder Taxane eingesetzt. Die zytostatische Therapie kann Symptome lindern. Für Vinflunin ist in einer randomisierten Studie eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit auf 6,9 Monate gezeigt worden [8]. Zu Docetaxel und Paclitaxel liegen Daten aus Phase-II- und Phase-III-Studien vor. Beide Taxane bildeten den Vergleichsarm in verschiedenen Phase-III-Studien zu neuen Arzneimitteln bei Pat. mit lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit Platin-haltiger Chemotherapie, u. a. zu</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Patientengruppe a)</i></p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p>

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>den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Klinisch ist die Einbeziehung der Taxane relevant, weil sie in der Versorgung eingesetzt werden. Entscheidend für die Wahl einer Chemotherapie in dieser palliativen Therapiesituation ist neben der erhofften Wirkung vor allem auch die Vermeidung belastender Nebenwirkungen. Das betrifft bei Vinflunin vor allem die Vermeidung von Hämatoxizität, insbesondere bei vorgeschädigten Pat., aber auch die Obstipation.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum von Enfortumab Vedotin ist substanzspezifisch. Es beinhaltet sowohl „bekannte“ Nebenwirkungen von Vedotin, wie wir sie von anderen Antikörperkonjugaten kennen (Brentuximab Vedotin, Polatuzumab Vedotin). Am stärksten belastend ist die sensorische Neuropathie, die zunächst zur Dosisreduktion, bei Progredienz auch zum Absetzen der Therapie zwingen kann. 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 zu beobachten (EV 43,9% vs. CTx 9,6%). Es besteht darüber hinaus ein Risiko für seltene, aber schwere und möglicherweise tödliche Hautnebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrose, so dass ein regelhaftes Monitoring und konsequentes Nebenwirkungsmanagement erforderlich ist.</p>	<p>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.</p> <p>Für die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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 Therapie mit dem zytotoxischen Antikörperkonjugat Enfortumab Vedotin ist eine Erweiterung der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms mit vergleichsweise hoher Effektivität nach Vorbehandlung mit Platin-haltiger Chemotherapie und einem Immuncheckpoint-Inhibitor.</p>	<p>unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 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.</p> <p>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.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten Phase III-Studie EV-301.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und schwere UEs wird als niedrig eingestuft.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Somit weist die vorliegende Datengrundlage bewertungsrelevante Unsicherheiten auf, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit für die</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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>Gesamtbewertung führt. Daher wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p> <p><i>Patientengruppe b)</i></p> <p>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.</p>

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, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>
2. Kiemeneij LA, Witjes JA, Verbeek AL et al.: *The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. Dutch South-East Cooperative Urological Group.* Br J Cancer 67:806-812, 1993. DOI: [10.1038/bjc.1993.147](https://doi.org/10.1038/bjc.1993.147)
3. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer B: *Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients.* Eur Urol 61:1039-1047, 2012. DOI: [10.1016/j.eururo.2012.02.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.028)
4. Gupta S, Mahipal A: *Role of systemic chemotherapy in urothelial urinary bladder cancer.* Cancer Control 20:200-210, 2013. DOI: [10.1177/107327481302000308](https://doi.org/10.1177/107327481302000308)
5. De Wit M et al., Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), März 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>
6. Szabados B, van Dijk N, Tang YZ et al.: *Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer.* Eur Urol 73:149-152, 2018. DOI: [10.1016/j.eururo.2017.08.022](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.08.022)
7. 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 77:269-276, 2020. DOI: [10.1016/j.eururo.2019.10.004](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.004)
8. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE et al.: *Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy.* Ann Oncol 24:1466-1472, 2013. DOI: [10.1093/annonc/mdt007](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt007)
9. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP et al.: *Enfortumab Vedotin in previously treated advanced urothelial cancer.* N Engl J Med 384:1125-1135, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2035807](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035807)
10. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-286-1>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Enfortumab Vedotin

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Oktober 2022

von 11:13 Uhr bis 12:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma Europe B.V.:**

Herr Giersdorf

Herr Dr. Sippel

Herr Prof. Dr. Ruof

Frau Utzinger

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr PD Dr. Held

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:13 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind jetzt bei Enfortumab Vedotin im Anwendungsgebiet Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1- Inhibitor, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. August 2022, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer, hier Astellas Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Urologie, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pU müssten anwesend sein Herr Giersdorf, Herr Dr. Sippel, Herr Professor Ruof und Frau Utzinger, Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Grimm, Herr Professor Dr. Mühlbauer, Herr Privatdozent Dr. Held und Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, Stellung zu nehmen und zur Dossierbewertung des IQWiG und zum Dossier einfürend auszuführen. Danach gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU?

Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Das mache ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Sie haben das Wort.

Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, dass wir heute mit Ihnen offene Fragen zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin im Rahmen des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms diskutieren können. Bevor wir zum eigentlichen Thema kommen, würde ich gern die Gelegenheit nutzen, unser Anhörungsteam vorzustellen. Mit mir sind heute anwesend Frau Elisabeth Utzinger aus der Abteilung Value und HTA, die maßgeblich für das Dossier verantwortlich ist, Herr Dr. Martin Sippel für medizinische Fragestellungen sowie Herr Professor Jörg Ruof, der uns als externer Berater bei der Dossiererstellung unterstützt hat. Mein Name ist Ole Giersdorf, ich bin Leiter der Abteilung Value und HTA bei Astellas.

Heute möchten wir mit Ihnen über die Bedeutung von Enfortumab Vedotin für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem und fortgeschrittenem Urothelkarzinom diskutieren, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben.

Wir freuen uns sehr, dass das IQWiG die vorliegende Evidenz gewürdigt und den Wert von Enfortumab Vedotin mit seiner Empfehlung für einen Zusatznutzen anerkannt hat. Dennoch besteht Klärungsbedarf bei zwei zentralen Fragen, die aus unserer Sicht wichtig für die heutige Diskussion sein werden. Erstens. Was ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses spezielle Patientenkollektiv? Zweitens. Besteht für Enfortumab Vedotin ein Zusatznutzen auch bezüglich des Gesamtüberlebens?

Zur ersten Frage, der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Hierzu möchte ich zunächst auf die Patientengruppe eingehen, mit der wir es zu tun haben. Wir sprechen von Patienten mit fortgeschrittener und metastasierter Tumorerkrankung, die unter vorheriger Chemotherapie und Behandlung mit einem PD-1- bzw. PD-L1- Inhibitor eine Krankheitsprogression erlitten haben. Für dieses nahezu austherapierte Patientenkollektiv sind in Leitlinien teilweise Therapieoptionen aufgeführt, es existieren aber weder spezifisch für das Anwendungsgebiet zugelassene Therapien noch ein auf der Basis prospektiver Evidenz begründeter Therapiestandard. Es existieren auch keine evidenzbasierten Kriterien, welche Patienten in diesem Stadium noch eine aktive Therapie erhalten sollten. Vielmehr muss individuell abgewogen werden, welche der limitierten infrage kommenden Optionen für den Patienten

geeignet sind. In den Leitlinien sind unter anderem Vinflunin, Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin, Taxane und Best Supportive Care genannt. Die Therapieentscheidung erfolgt dabei durch die Maßgabe des Arztes unter Auswahl aller genannten Optionen.

Wir sehen daher weder eine einschränkende zVT auf Vinflunin oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin noch eine Unterteilung der Patientengruppen nach der Eignung für eine Chemotherapie als evidenzbasiert und sachgerecht an. Unserer Ansicht nach stellt die Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl der verschiedenen Therapieoptionen und Best Supportive Care die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Patientenkollektiv dar.

Zur zweiten Frage, ob Enfortumab Vedotin einen Überlebensvorteil bringt: Aus unserer Sicht ist diese Frage klar mit Ja zu beantworten. In der prospektiven pivotalen Studie EV-301 konnte unter Enfortumab Vedotin in diesem Anwendungsgebiet erstmals ein medianes Gesamtüberleben von über einem Jahr erreicht werden. Unter Enfortumab Vedotin zeigten sich gegenüber einer Chemotherapie ein beträchtlicher Überlebensvorteil von nahezu vier Monaten sowie eine deutliche Reduktion des Sterberisikos um 30 Prozent.

Um auch der zuletzt vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie von ausschließlich Vinflunin oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin Rechnung zu tragen, haben wir die entsprechende Vinflunin-Teilpopulation der Studie EV-301 ebenfalls ausgewertet und sehen auch hier den Überlebensvorteil klar bestätigt. Da die Studie für diese Teilpopulation nicht gepowert war, haben wir die vom IQWiG explizit für eine solche Fallkonstellation vorgesehene Methodik der Anhebungsregel für die Signifikanztestung angewendet. Im Gegensatz zum IQWiG sind wir der Ansicht, dass sowohl alle klinisch-inhaltlichen als auch statistischen Voraussetzungen für diese Methode in Bezug auf die Mortalitätsdaten erfüllt sind.

Daher ergibt sich aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen im Gesamtüberleben für Enfortumab Vedotin, sowohl gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als auch gegenüber Vinflunin allein. Darüber hinaus ist hervorzuheben, dass zusätzlich zum Gesamtüberleben deutliche Vorteile bei der Symptomkontrolle und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestehen, die auch das IQWiG in seiner Betrachtung festgestellt hat. Gegenüber Vinflunin liegt weiterhin ein Sicherheitsvorteil bei den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor.

In der Gesamtschau sind wir davon überzeugt, dass wir mit Enfortumab Vedotin über den neuen und ersten Therapiestandard in diesem nahezu austherapierten Patientenkollektiv sprechen. Dies hat sich bereits in ersten Leitlinienempfehlungen niedergeschlagen. Unserer Ansicht nach besteht für alle Patienten im Anwendungsgebiet ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationstherapien und Best Supportive Care. – Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und stehen nun gern für Ihre Fragen zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Giersdorf, für diese Einführung. Meine erste Frage knüpft an das an, was gerade von ihnen adressiert wurde. Wir haben in den Stellungnahmen gesehen, dass darauf hingewiesen wurde, dass neben Vinflunin und Cis und Gemcitabin auch Taxane im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen werden, obgleich sie keine Zulassung haben. Aber das kennen wir aus verschiedenen anderen Bereichen auch. Deshalb meine Frage an Herrn Grimm und Herrn Wörmann: Können Sie uns ein Gefühl dafür geben, welchen Stellenwert die Taxane in der Versorgungsrealität haben? Spielen sie noch eine Rolle und wenn ja, welche?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich kann mich vielleicht dazu äußern. – Weil wir in Europa mit dem Vinflunin ein zugelassenes Präparat haben, spielen die Taxane sicherlich eine untergeordnete Rolle. Wenn man es aber global betrachtet, ist es in den USA offensichtlich

so: Dort haben die Zulassungsdaten für das Vinflunin nicht gereicht. Dort sind offensichtlich eher die Taxane, insbesondere das Paclitaxel, der Standard, aber auch Docetaxel. Wir haben an Studien teilgenommen, in denen das Docetaxel am Beispiel Ramucirumab – – Das ist ein Antikörper gewesen, der mit Docetaxel gegen Docetaxel allein getestet wurde. Die Studie lief auch in Europa, unter anderem in Deutschland. Es war überhaupt kein Problem, dass das in diesem Fall Standardarm in der entsprechenden Konstellation war. Wie weit das in der Praxis in Deutschland angewendet wird, kann ich schwer sagen. Aber international sind die Taxane genauso akzeptiert wie das Vinflunin.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das nur ergänzen. Der Punkt, warum wir das gemacht haben, ist: Wir haben ein deutlich älteres Patientenkollektiv, relativ hohes mittleres Alter, mit Gemcitabin mit Cisplatin vorbehandelt, auch mit Platin vorbehandelte Patienten. Das heißt, man schaut, was wirksam ist. Da ist Vinflunin attraktiv, weil es eine randomisierte Studie gibt, die das gezeigt hat. Aber es gibt auch eine Reihe von Patienten, die komorbide sind. Deshalb ist es für uns relevant, dieses Spektrum der Möglichkeiten zu haben. Die Taxane gehören hier hinein. Deshalb haben wir das so deutlich formuliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Dann können wir das einordnen. – Jetzt hat sich Herr Professor Mühlbauer von der AkdÄ gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Guten Morgen in die Runde! Ich denke und hoffe, dass wir heute ein eher kurzes Verfahren haben werden. Dass hier ein kleiner Schritt im Sinne einer Vergrößerung des Armamentariums bei diesen Patienten zur Verfügung steht, darin sind wir uns, glaube ich, alle einig. Es geht letztendlich um Ausmaß und Belegstärke des Zusatznutzens. Wir weisen erneut darauf hin, wie es das IQWiG schon konstatiert hat, man muss – sagen wir – statistische Fingerübungen betreiben, um den Overall-Survival-Vorteil statistisch signifikant zu bekommen. Wenn man ihn mathematisch korrekt berechnet, ist er es nicht. Es ist eine Erweiterung des Armamentariums, aber die Nutzen-Risiko-Profil-Betrachtung, sprich: was die Patienten davon und letztendlich auch an Nebenwirkungen zu tragen haben, findet die AkdÄ keineswegs so positiv, wie das vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt wird. Wir haben eine erhebliche Rate an neurologischen Nebenwirkungen. Wir haben einen typischen Schleimhautschaden, wie wir das von Zytostatika kennen und was nicht so richtig verwundert; denn das Wirkprinzip ist ein intrazellulär wirksames Zytostatikum.

Aber die AkdÄ sagt letztendlich aus unserer Betrachtung der Methodik und der methodischen Einschränkungen: Wenn wir es auf das Vincristin/Vinflunin – das ist fast dasselbe – beschränken, haben wir 73 gegen 78 Patienten in dem Kollektiv. Wir haben also erhebliche Unsicherheiten. Wir haben ein offenes Studiendesign und damit ein weiteres Verzerrungspotenzial. Dementsprechend sagen wir, wir sehen einen Fortschritt, aber wir halten es allenfalls für einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Ich würde gern an Kollegen Held übergeben, wenn Sie erlauben, Professor Hecken, dass er vielleicht noch die klinische Betrachtung insbesondere des Nebenwirkungswesens, sprich: des zytostatischen Nebenwirkungswesens, übernimmt. – Das wäre zunächst der Kommentar von der AkdÄ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Herr Dr. Held.

Herr PD. Dr. Held (AkdÄ): Guten Tag in die Runde auch von mir! Das Nebenwirkungsprofil von Enfortumab Vedotin ist nicht unerheblich, insbesondere wenn man sich die Augenproblematik, die Diarrhöen und die Hautveränderungen anschaut, sodass man sich bei den Patienten sehr darum kümmern muss, sie ständig und kontinuierlich zu sehen, zumal das sehr komorbide Patienten sind, sehr viel hinter sich haben und nicht gerade die jüngsten aller Patienten sind. Ich sehe das genauso wie Herr Mühlbauer. Ich bin froh, dass es das Medikament gibt, weil wir eine Therapieoption mehr haben. Aber ob der Zusatznutzen, insbesondere mit dem Overall Survival so beträchtlich ist? Man kann einen Trend erkennen,

aber es liegt wahrscheinlich an den geringen Zahlen, dass es die statistische Signifikanz nicht erreicht, wenn man die Teilpopulation betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Held. – Jetzt haben Sie hinreichend Reaktionen beim pU provoziert, und Herr Grimm hat sich gemeldet. Ich würde als erstem Herrn Professor Grimm das Wort geben, danach Herrn Giersdorf und Herrn Sippel vom pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich möchte etwas zur Patientenpopulation sagen. Ich glaube, es ist nicht ganz so, wie das eben gesagt wurde. Patienten, die beim Urothelkarzinom in eine dritte Linie kommen – das ist eine Positivselektion. Das ist deshalb eine Positivselektion, weil es ein sehr aggressiver Tumor ist. Wenn die Patienten nach zwei Linien progredient werden, versterben viele sehr schnell, und die wenigsten schaffen es wie in dieser Studie in die dritte Linie. Es ist, glaube ich, sehr gut, wenn man sich die Ansprechraten im Vergleich zum Vinflunin anschaut, dass wir hier eine effektive Substanz für die Patienten haben, die es tatsächlich tolerieren können. Natürlich ist das eine sehr nebenwirkungsreiche Chemotherapie, die im Handling nicht unproblematisch ist – daran gibt es keinen Zweifel –, aber es ist auch eine sehr effektive Therapie für die Patienten, die es in eine dritte Linie schaffen. Ich glaube, das sollte man im Hinterkopf behalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Giersdorf und Herr Sippel.

Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Ich würde wegen der Diskussion um die Sicherheit gern zuerst an Herrn Sippel übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das. Herr Sippel, bitte. – Herr Sippel, wir hören Sie nicht. Sie müssen Ihr Mikro entstummen. – Es funktioniert immer noch nicht.

Herr Dr. Sippel (Astellas Pharma): Geht es jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Nein, jetzt geht es wieder nicht. Versuchen Sie einmal, Ihr Mikrofon hochzuhalten. – Nein, das hilft auch nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Unerwünschte Ereignisse, Grad 3.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das würde ich auch sagen. Das hatten wir eben schon, Herr Wörmann. Da haben wir auch schon gekämpft. Er geht woanders hin. Das Spiel hatten wir eben auch schon.

Herr Dr. Sippel (Astellas Pharma): Bitte entschuldigen Sie. Ich hoffe, Sie verstehen mich jetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Alles toll.

Herr Dr. Sippel (Astellas Pharma): Ich bin am Rechner von Herrn Ruof. – Kurz zum Thema Nebenwirkungen, speziell zu den Augenerkrankungen, die Sie vorhin angesprochen haben, Herr Held: Die Augenerkrankungen an sich sind bei Enfortumab Vedotin eine sogenannte Nebenwirkung von besonderem Interesse. Wir sehen hier die Nachteile aber nur bei den nicht schweren unerwünschten Ereignissen in der Gesamtrate. Ich glaube, es ist wichtig, zu betonen, dass wir gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes, also in der Gesamtpopulation, bei den schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen keinen Nachteil sehen, und das bei einem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben, und dass wir, wenn wir die Teilpopulation betrachten, sogar deutliche Vorteile in den schweren und den schwerwiegenden Nebenwirkungen sehen, auch hier, wie gesagt, bei deutlich verlängertem Gesamtüberleben. Das ist, glaube ich, ein wichtiger Punkt, den man bei der Diskussion der Nebenwirkungen beachten sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sippel. – Jetzt Herr Giersdorf, bitte, danach Frau Robert vom GKV-SV.
Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Ich möchte noch einmal auf das Gesamtüberleben eingehen, weil eben die mathematische Korrektheit unserer

Berechnung infrage gestellt wurde. Letztendlich ist die Frage in unserer Situation, ob sich anhand der Daten aus der Studie EV-301 trotz des deutlichen Powerverlusts – wir reden über 25 Prozent der Patienten in der Vinflunin-Teilpopulation –, durch die Betrachtung dieser Teilpopulation ein Überlebensvorteil schlussfolgern lässt, wie er nach der klassischen Methode in der Gesamtpopulation zu sehen ist. Dafür muss eine ausreichende Ähnlichkeit zwischen Vinflunin und den Taxanen bestehen.

Wir haben uns dafür streng an einem Arbeitspapier des IQWiG orientiert. Das ist keine Methode, die wir selber entwickelt haben. In diesem Arbeitspapier sind die notwendigen Voraussetzungen klar und transparent definiert. Wie wir im Dossier und der schriftlichen Stellungnahme dargelegt haben, sind diese Voraussetzungen für das OS eindeutig und vollständig erfüllt. Von daher hat uns die abweichende Einschätzung des IQWiG bezüglich des OS ein Stück weit überrascht. Wenn Sie sich das mediane OS zwischen den Taxanen und Vinflunin und die fast identischen Kaplan-Meier-Kurven anschauen, die wir in der schriftlichen Stellungnahme noch einmal dargestellt haben, dann spricht das in unseren Augen eine eindeutige Sprache.

Die Substanzen werden auch in anderen klinischen Studien in einem gemeinsamen Vergleichsarm eingesetzt, was nicht denkbar wäre, wenn sie sich großartig unterscheiden würden. Auch anhand der Leitlinien und der Versorgungsrealität sehen wir keine relevanten Unterschiede. Mit anderen Worten: In unseren Augen sind diese Substanzen klinisch inhaltlich bezüglich des Gesamtüberlebens ausreichend vergleichbar, und die statistische Analyse, die darauf aufbaut, haben wir anhand des IQWiG-Arbeitspapiers durchgeführt. Sie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben, auch gegenüber Vinflunin allein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Giersdorf. – Jetzt habe ich Frau Robert, GKV-SV, Herrn Mühlbauer, AkdÄ, Frau Nink, IQWiG. Frau Robert, bitte.

Frau Robert: Vielleicht macht es Sinn, wenn die anderen zuerst drankommen, ich würde gern etwas zu der BSC-Gruppe und zu den Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sagen. Ich denke, wir machen vielleicht erst einmal diesen Komplex zu Ende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das geht ganz schnell. Man kann die naturwissenschaftlichen Gesetze nicht wegdiskutieren, indem man sie intensiv diskutiert. Wir haben die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten 12,81 im Enfortumab Vedotin-Arm versus 9,46, Hazard Ratio 0,75. Wir haben einen P-Wert von 0,129. Wir können darüber so viel diskutieren, wie wir wollen. Das ist und wird nicht signifikant. Dementsprechend kann es sein, dass es irgendwann einmal signifikant wird, wenn man eine größere Studie mit einem größeren Patientenkollektiv machen würde, aber es ist und bleibt nicht signifikant. Deshalb braucht man nicht zu betonen, dass wir hier einen Overall-Survival-Vorteil haben. Der ist nicht da. Dementsprechend müssen wir die Substanz in ihrer therapeutischen Wertigkeit einordnen, wo sie zurzeit – das kann sich durchaus ändern – hingehört. Das ist nicht zu ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Frau Nink, danach Frau Robert.

Frau Nink: Ich würde gern die Chance nutzen, etwas richtigzustellen, weil im Eingangsstatement gesagt wurde, hier wäre ein statistisches Verfahren angewendet worden, das das IQWiG für diese Situation vorgesehen hätte. Ich weise darauf hin, dass das Arbeitspapier, auf das Sie verweisen, ein Papier ist, das statistische Eigenschaften in solchen Kontexten beschreibt, aber es ist ein rein statistisches Arbeitspapier. Wir haben, glaube ich, in der Bewertung sehr deutlich gemacht, dass inhaltlich klinische Voraussetzungen in diesem Arbeitspapier nicht behandelt werden und in dieser Situation nach allen Indizien, die wir hier haben, nicht gegeben sind. Das sieht man bei den Unterschieden, bei den Effekten, bei unterschiedlichen Endpunkten sehr deutlich, einerseits zwischen der Gesamtpopulation und

der Vinflunin-Teilpopulation, andererseits sowohl bei den Symptomskalen in einzelnen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den UE-Endpunkten.

Es ist offensichtlich, dass wir hier ein sehr unterschiedliches Nebenwirkungsprofil einerseits zwischen den Taxanen und dem Vinflunin andererseits haben. Die Taxane sind eher neurotoxisch, das Vinflunin eher hämatotoxisch. In dieser Situation macht es keinen Sinn, hier Effekte von einer Gesamt- auf eine Teilpopulation zu übertragen. Wir wenden daher die Regeln, die in diesem Arbeitspapier beschrieben sind, nicht an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich nehme an, direkt dazu Herr Giersdorf vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Es ist korrekt, dass wir im Sinne der Transparenz zu allen Endpunkten die Anwendungsregel in unserem Dossier im Anhang zur Vinflunin-Teilpopulation getestet und für jeden Endpunkt überprüft haben, ob die Testprozedur durchläuft, die notwendigen Voraussetzungen erfüllt sind. Es ist auch richtig, dass das für viele andere Endpunkte nicht der Fall ist. Aber dass sich die Substanzen in bestimmten Endpunkten wie beispielsweise dem Gesamtüberleben dann doch hinreichend ähnlich sind, sieht man sehr gut. Gerade wenn Sie die klinisch inhaltliche Vergleichbarkeit bezüglich des Gesamtüberlebens infrage stellen, ist uns das, ehrlich gesagt, nicht ganz klar. Wenn Sie sich beispielsweise die Kaplan-Meier-Kurven zwischen den Taxan- und den Vinflunin-Patienten anschauen, dann sieht man, dass das von vorn bis hinten nahezu gleich verläuft. Die verschiedenen anderen Indizien haben wir auch aufgezählt und in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt. Für uns stellt sich vielmehr die Frage, inwiefern die klinisch inhaltliche Vergleichbarkeit bezüglich des Gesamtüberlebens nicht gegeben sein soll, was wir in unseren Augen von den anderen Endpunkten trennen müssen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Giersdorf. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich glaube, das ist genau der Punkt, um den es geht. Wir sehen verschiedene Endpunkte. Bei einem Endpunkt liegen die Kurven zufällig aufeinander. Wir wissen nicht, warum das so ist. Das ist ein rein statistisches Verfahren. Wir haben aber an anderen Stellen sehr viele Hinweise darauf, dass diese Substanzen nicht vergleichbar sind. Sie haben versucht, das im Dossier im Rahmen einer Netzwerkmetaanalyse zu zeigen, wo uns nach wie vor die vollständigen Informationen zu diesem Teil fehlen. Wir wissen nicht, wie die Informationsbeschaffung war. Wir wissen nicht, ob das vollständig war. Wir wissen nichts zur Ähnlichkeit der Studien und zu möglichen Heterogenitäten. Nur weil zwei Kurven zufällig aufeinanderliegen, heißt das nicht, dass die Substanzen vergleichbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Dr. Rasch vom vfa zum Signifikanzniveau und ich vermute, Herr Professor Ruof auch dazu. Dann ziehe ich Sie beide vor. Danach gehen wir zurück zu Frau Robert. Anschließend haben wir noch Frau ten Thoren mit Fragen zu Patientenzahlen. – Herr Dr. Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich will das Thema des Signifikanzniveaus ansprechen. Ich meine, es ist seit jeher ein Problem, dass es durch die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer letztlich künstlichen Aufteilung der Studienpopulation führt. Es ist ein Viertel der ursprünglichen Studienpopulation, das in die Auswertung einbezogen wird. Das heißt, natürlich führt eine solche Auswertung oder eine solche Vorgabe zu einem Powerverlust. Man kann methodisch sicherlich in Bezug auf die Voraussetzungen der Anwendung der Methodik des IQWiG diskutieren, aber ich glaube, es ist genauso wenig adäquat, diese Problematik komplett zu ignorieren und sie nicht zu beachten. Wie gesagt, es ist ein Viertel der Population. Die Zahlen zeigen in dieselbe Richtung. Es ist absolut zu erwarten, dass das Ergebnis, wenn ich die Anzahl der Patienten so verknappe, nicht signifikant wird. Das sollte man bei solchen Bewertungen methodisch im Auge behalten. Das bezieht sich nicht nur auf die vorliegende Situation, das sieht man häufiger. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Herr Professor Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas Pharma): Ich will noch kurz zum Überlebensvorteil Stellung beziehen. Die beiden von Frau Nink genannten Studien in der Netzwerk-Metaanalyse sind die KEYNOTE-Studie und die IMvigor-Studie von den Immunonkologika. Das ist die vorangehende Therapielinie. Die Daten, die Herr Professor Grimm eingangs zu Vinflunin nannte – das ist die Bellmunt-Studie, der die Daten in der Vinflunin-Population zugrunde liegen –, sind von 2009. In dieser Vinflunin-Gruppe gab es die Immunonkologika noch nicht. Von daher ist die Frage, inwieweit diese Daten überhaupt auf heute übertragbar sind.

Inzwischen gab es die genannten Studien der Immunonkologika, und die jetzige Therapie von Enfortumab Vedotin schließt sich an diese Therapiestufe an, wenn Sie so wollen, in der Drittlinientherapie. Es ist in dieser Therapiesituation die erste prospektive randomisierte Studie überhaupt. Das heißt, alle anderen Daten sind retrospektiv und nicht prospektiv eine vergleichende Studie. Das heißt, die Studie EV-301 verbessert die Datenlage in diesem Therapiegebiet grundsätzlich. Wir haben hier in der Gesamtpopulation einen deutlichen Überlebensvorteil, und gerade gehört, dass die Taxane eine absolut adäquate Therapieoption in diesem Patientenkollektiv sind. Das wurde bereits von der ESMO durch den Magnitude of Clinical Benefit Scale 4, Kategorie 4, so gesehen. Von daher denken wir, sind die Daten sowohl in der Teilpopulation, der 25 Prozent Vinflunin-Patienten, als auch in der Gesamtpopulation durchaus von sehr hoher Wertigkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ruof. – Frau Robert und anschließend Frau Ten Thoren und Herr Mühlbauer.

Frau Robert: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich würde gern das Thema wechseln und auf die zVT bzw. die beiden Patientengruppen zurückkommen. Wir haben auch die Patientengruppen, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind. Sie haben vorhin schon gesagt: die Patienten, die es in die dritte Therapielinie schaffen. Das heißt, wir sind in einer sehr weit fortgeschrittenen Therapielinie. Es gibt auch die Patientengruppe, für die keine Chemotherapie mehr infrage kommt, sondern nur noch BSC. Ich würde gern fragen, wie viele Patienten das in der dritten Linie sind, die nur noch BSC bekommen können.

Dann möchte ich hinsichtlich der Option der Chemotherapie etwas nachfragen. Wir haben die Situation, dass wir nach platinhaltiger Chemotherapie und nach PD-L1-Inhibitor sind. Das heißt, bezüglich der Evidenz gibt es vermutlich keinerlei Evidenz für genau diese Therapiesituation. Wenn ich da noch einmal nachhaken darf?

Wenn ich Herrn Dr. Wörmann vorhin richtig verstanden habe, hat er gesagt, dass man auf jeden Fall die Taxane eher dann verwendet, wenn die Patienten für Vinflunin nicht geeignet wären. Das heißt, die Patienten, die die Taxane bekämen, wären eigentlich nicht die gleichen Patienten wie die, die Vinflunin erhalten würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Frage. Wir beginnen mit Frau Utzinger vom pharmazeutischen Unternehmer. Herr Professor Wörmann war unmittelbar angesprochen worden, danach würde ich Herrn Grimm noch einmal das Wort geben. – Frau Utzinger, Sie beginnen bitte.

Frau Utzinger (Astellas Pharma): Ich würde gern auf Ihre erste Frage antworten. Wie Herr Giersdorf im Eingangsstatement gesagt hat, ist aus unserer Sicht die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, sowohl unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapie als auch von Best Supportive Care. Unserer Ansicht nach schließt genau diese Therapie nach Maßgabe des Arztes eine Unterteilung nach Chemotherapieeignung aus. Dabei sind zwei Dinge wichtig:

Zum einen ist es so: In unserem Anwendungsgebiet gibt es keinen Therapiestandard, für den man geeignet oder nicht geeignet sein kann. Daher ist aus unserer Sicht die zVT grundsätzlich eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Das Zweite ist: Es fehlen evidenzbasierte Kriterien, die eine solche Unterteilung nach einer Eignung für eine Chemotherapie erlauben. Das heißt, wir sehen weder in der S3-Leitlinie noch in der DGHO-Leitlinie, dass überhaupt eine solche Unterscheidung vorgenommen wird, und es gibt keinen Kriterienkatalog, der vorgibt, ab wann ein Patient chemotherapiegeeignet ist oder nicht. Wenn man das mit der Cisplatin-Therapie in der Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms vergleicht, kann man sehen, dass es festgelegte Kriterien und Grenzwerte wie zum Beispiel den ECOG-Status oder die Kreatinin-Clearance gibt, anhand derer man einteilen kann, ob ein Patient für Cisplatin geeignet ist oder nicht. Ein solcher Kriterienkatalog liegt für Enfortumab Vedotin nicht vor.

Von daher ist es entscheidend, dass in dieser späten Therapielinie der Arzt für jeden Patienten individuell entscheidet, ob er überhaupt noch für eine aktive Therapie geeignet ist, für welche Chemotherapie er geeignet ist und ob der Patient überhaupt noch eine Chemotherapie möchte. Dann kann auch Best Supportive Care eine Option sein und ist somit eine Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes. Aus unserer Sicht kann nicht pauschal nach einer Chemotherapieeignung unterteilt werden.

Zu den Patientenzahlen: Weil keine klaren Kriterien existieren, um diese Patienten zu trennen, konnten wir keine Zahlen der nicht infrage kommenden Population vorweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Utzinger. – Herr Wörmann und danach Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie haben mich nicht richtig verstanden, oder ich habe mich nicht klar genug ausgedrückt. Was ich sagen wollte, ist: Die Patienten, die in der Nachtherapie – das ist nach Gem-Platin, nach Immuntherapie – eine weitere Therapie bekommen, weil sie dafür fit sind, schauen wir auf derselben Ebene an; nicht: wer kränker oder nicht kränker ist, sondern wer vorher welche Nebenwirkungen hatte. Das heißt nicht per se, dass die, die Vinflunin bekommen haben, die schlechteren sind, weil sie keine Taxane vertragen, sondern das hängt davon ab, was sie vorher bekommen haben. Das charakteristische Beispiel ist, wenn einer dieser älteren Patienten aufgrund der Vorerkrankung eine eingeschränkte Knochenmarksreserve hat, weil er zum Beispiel schon eine Sepsis oder eine Neutropenie hatte, dann würde ich ihm nicht so gern Vinflunin anbieten. Wenn er diese Nebenwirkungen nicht hatte, aber zum Beispiel aufgrund Cisplatin eine Polyneuropathie, würde ich ihm nicht gern ein Taxanpräparat anbieten. Die korrekte Antwort wäre: Es sind aufgrund der Vorerkrankung nicht kränkere, sondern andere Patienten.

Der Punkt, den ich vielleicht kurz biologisch mache – ich glaube, dann kann ich direkt an Herrn Grimm überleiten –, ist: Nach meinem Empfinden würde ich nicht denken, dass sich die Patienten komplett dadurch geändert haben, dass sie zwischenzeitlich eine Immuncheckpoint-Therapie bekommen haben, weil die Resistenzmechanismen gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht mit den Resistenzmechanismen gegenüber Chemotherapie überlappend sind. Das heißt, wer unter Gem-Platin eine Chemotherapie-Resistenz entwickelt und zwischenzeitlich Immuncheckpoint-Inhibitoren bekommen hat, ist für mich biologisch von der Resistenz her ein anderer Patient. Deshalb würde ich biologisch diese großen Unterscheidungen nicht sehen, habe aber keine Studie, die das belegen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Grimm. – Danach kommen Sie, Herr Mühlbauer. Sie haben sich eben noch einmal bemerkbar gemacht. Sie stehen auf dem Zettel. Wir machen es der Reihe nach.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Die erste Frage, wenn ich es richtig rekapituliere, war, ob es bisher einen Standard in der dritten Linie nach Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitor gibt. Gibt es überhaupt belastbare Daten? Die Antwort ist klar Nein, wie Herr Ruof das schon ausgeführt hat. Letztlich beruhen unsere Empfehlungen darauf, dass wir die Effektivität gegen Best Supportive Care für Vinflunin insbesondere in der Zweitlinie nachgewiesen haben, wobei,

wie gesagt, Studien gelaufen sind, in denen in der Zweitlinie ein Taxan der Standard als Standardarm war.

Dann war Ihre Frage, wie viele Patienten Best Supportive Care bekommen. Das kann ich Ihnen in Zahlen nicht benennen. Man muss sich darüber im Klaren sein, wenn ich mit Vinflunin oder dem Taxan – und da unterscheidet sich das nicht wesentlich – Ansprechraten habe, die in der Größenordnung von 10 Prozent liegen, aber eine erhebliche Toxizität haben, dann muss ich das mit dem Patienten besprechen. Er hat die Wahl, ob er das um jeden Preis versuchen will oder nicht. Das reduziert die Rate an Patienten, die eine aktive Therapie bekommen.

Bei Enfortumab Vedotin ist das aber etwas anders. Da sind die Ansprechraten deutlich höher. Aus der persönlichen Erfahrung heraus gibt es Patienten, die sich insgesamt in nicht sehr aussichtsreichen Situationen gegen Best Supportive Care entscheiden. Viele Patienten schaffen es auch nicht bis zu Supportive Care, weil sie einen so raschen Progress bekommen, dass sie schlichtweg versterben. Ich kann Ihnen das in Prozenten nicht gut ausdrücken.

Es gab noch einen Aspekt, nach dem Sie gefragt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, Herr Grimm, ich hatte das als noch einmal die Frage wiederholend heischig verstanden. Oder wollten Sie weiter ausführen?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Es gab noch einen dritten Aspekt. Der fällt mir jetzt nicht ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich wollte Frau Robert fragen. – Frau Robert, was war der dritte Punkt?

Frau Robert: Es sind eigentlich alle Fragen beantwortet. Ich hatte zum einen nach der Relevanz der BSC-Gruppe gefragt und wie groß der Patientenanteil an BSC-Patienten ist. Dann hatte ich gefragt, wie das mit den Therapieoptionen ist. Ich hatte Herrn Wörmann dahin gehend falsch verstanden, dass man die Patienten – –

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Genau, das war ein Aspekt, zu dem ich noch etwas sagen wollte. Es ist so, wie es Herr Wörmann sagt, dass wir uns grundsätzlich nach dem Nebenwirkungsspektrum richten. Auf der anderen Seite gibt es häufig hausinterne – das sind Therapien, die zur überwiegenden Mehrzahl, würde ich denken, in Kliniken laufen – Standards, was die Drittlinientherapie ist. Ist das Vinflunin, oder sind es die Taxane? In zweiter Linie prüft man, ob der Patient geeignet ist oder nicht, wobei es da keine harten Kriterien gibt, wie es schon angeklungen ist. Ich denke, dass aufgrund des Zulassungsstatus in der überwiegenden Mehrzahl der Kliniken Vinflunin der Standard sein wird und nicht die Taxane. Aber das schließt nicht aus, dass andere primär Taxane geben, weil sie vielleicht in der einen oder anderen Studie gute Erfahrungen gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Frau Robert, sind die Fragen beantwortet? – Wunderbar. Danke. Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Bei mir geht es jetzt schnell. Lieber Herr Professor Hecken, Sie sind wegen des Wortprotokolls nicht begeistert, wenn ich literarische Zitate nenne, aber die Bremer sagen: Nützt ja nichts. Ich möchte noch einmal wiederholen: Wir reden nicht darüber, ob dieses Medikament den deutschen Patienten zur Verfügung stehen wird oder nicht, sondern es geht um die Einordnung des Zusatznutzens. Wenn wir formulieren, es gibt einen Anhalt für einen Zusatznutzen, und aus der aktuellen Sicht ist der gering, dann finde ich das eine sehr faire Einschätzung. Wir haben – ich werde die statistischen Diskussionen nicht neu aufrufen – die bekannten Daten. Wir haben ein Nebenwirkungsprofil, das nicht unerheblich ist, und ich finde, was Herr Grimm eben sehr schön geschildert hat, ist, was wir den Patienten anbieten können und was sozusagen ihre Chance ist. Wenn wir so etwas wie einen Beleg oder einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen haben, dann müssten wir diesen Patienten anbieten, das musst du machen, weil ich davon ärztlich überzeugt bin. Diese Situation haben wir hier nicht. Vielleicht entwickelt sich diese Substanz in diese Richtung, aber das muss man abwarten. Vielleicht ist auch die Befristung eines Beschlusses

eine sinnvolle Maßnahme. Im Moment findet die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – das ist nicht die persönliche Meinung von Herrn Mühlbauer, sondern es gibt eine Arbeitsgruppe aus Onkologen –, ein Anhalt für einen geringen Zusatznutzen ist eine faire Einschätzung dieser Substanz zum gegenwärtigen Zeitpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das Zitat in Anlehnung an Bremische Sprachgegebenheiten ist völlig beanstandungsfrei. Ich möchte nur darauf hinweisen – so habe ich moderne Medizin und auch AMNOG verstanden –, selbst wenn wir hier zu einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen kämen, könnte kein Arzt einem Patienten sagen, das musst du machen und ihn dazu zwingen, weil ich immer noch davon ausgehe, dass der Patient nach ausreichender Belehrung, insbesondere in der dritten Therapielinie bei einem so aggressiven Krebs, selbst entscheidet, was er will. – Das nur der Betriebshygiene Willen, weil wir immer großen Wert auf die Entscheidungsfreiheit des Patienten legen. Nur, damit es im Protokoll steht.

Die Frage von Frau ten Thoren zu den Patientenzahlen hat sich erledigt. – Herr Grimm hat sich noch einmal gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wenn jetzt darauf abgehoben wird, wie ich die Patienten berate, möchte ich sagen, dass sich das mit Enfortumab Vedotin schon geändert hat. 10 Prozent Ansprechrate ist echt wenig, und das war das, was wir vorher hatten. Enfortumab Vedotin ist nach der begrenzten Erfahrung, die wir bisher haben, eine effektive Substanz. Da verläuft das Gespräch etwas anders. Ich behlehe einen Patienten im Übrigen nicht, sondern berate ihn. Wenn er mich fragt, ob das eine effektive und aussichtsreiche Therapie ist, dann würde ich das bejahen wollen. Das ändert das Beratungsgespräch in der Hinsicht erheblich. Wenn ich es richtig sehe, nickt Herr Wörmann. Wenn ich das richtig interpretiere, sind wir uns da einig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, wir sind uns alle einig, dass Sie beraten und nicht belehren und auch auf die möglichen Wechsel- und Nebenwirkungen und Imponderabilien hinweisen usw. Mir ging es nur um das Wort „belehren“ und dann muss der Patient. Der Patient muss gar nichts.

Es gibt keine weiteren Fragen. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen. Wer macht das? Wieder Sie, Herr Giersdorf?

Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Ja, das mache ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben Sie das Wort, Herr Giersdorf.

Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich bedanke mich für die gute Diskussion und hoffe, dass wir mehr Klarheit in die komplexe Situation bringen konnten, insbesondere bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in unseren Augen in Abwesenheit eines bisherigen Therapiestandards, wie wir es in verschiedenen Äußerungen gehört haben, für alle Patienten im Anwendungsgebiet eine Therapie nach Maßgabe des Arztes ist.

Herausstellen möchte ich, dass sich auf Basis der fundierten Daten aus der Studie EV-301 der deutliche Überlebensvorteil von Enfortumab Vedotin sowie die Überlegenheit in diversen weiteren Endpunkten der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit jedoch in beiden diskutierten Vergleichen zeigt. Auch bezüglich des angesprochenen Sicherheitsprofils hat die EMA ganz klar gesagt, dass das Ganze gut zu managen ist, und gegenüber Vinflunin sehen wir bei den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sogar statistisch signifikante Vorteile, die in unseren Augen eine hohe Patientenrelevanz haben. Es handelt sich um einen durchaus besonderen und aktuell alternativlosen Therapiefortschritt in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, der einen Zusatznutzen zweifelsfrei rechtfertigt. Der Zusatznutzen für alle für die Behandlung mit Enfortumab Vedotin infrage kommenden Patienten hat in unseren Augen ein beträchtliches Ausmaß. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Giersdorf. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und beantwortet haben, insbesondere an Herrn Grimm, Herrn Wörmann, Herrn Mühlbauer und die weiteren Kollegen der AkdÄ. Wir können diese Anhörung damit beenden und werden das, was hier diskutiert wurde, selbstverständlich diskutieren und in unsere Bewertung einbeziehen. Allen, die uns jetzt verlassen, wünsche ich noch einen schönen Resttag.

(Schluss der Anhörung: 12:00 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: 2021-B-203 Enfortumab Vedotin

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

Enfortumab Vedotin

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach Vortherapien]

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 „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
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: <ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab (Urothelkarzinom): Beschluss vom 16. März 2018, in der Fassung der Änderungsbeschlüsse vom 2. August 2018, vom 20. Juni 2019 und vom 5. März 2020• Atezolizumab (Urothelkarzinom): Beschluss vom 16. März 2018, in der Fassung der Änderungsbeschlüsse vom 2. August 2018 und vom 20. Juni 2019• Nivolumab (Urothelkarzinom): Beschluss vom 21.12.2017
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe „systematische Literaturrecherche“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enfortumab Vedotin L01FX13 Padcev	<u>Anwendungsgebiet laut Fachinformation:</u> 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
Cisplatin L01XA01 Generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: <ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms • [...]
Doxorubicin L01DB01 Generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms • [...] <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Methotrexat L01BA01 Generisch	Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: <ul style="list-style-type: none"> • Harnblasenkarzinomen - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln • [...]
Gemcitabin L01BC05 Generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vinflunin, L01CA05 Javlor	Zur Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vinflunin in Patienten mit einem Performance Status ≥ 2 wurden nicht untersucht.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq	Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) <ul style="list-style-type: none">• nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder• [...]
Nivolumab L01XC17 Opdivo	OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-203 (Enfortumab Vedotin)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 23. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews.....	8
3.3 Systematische Reviews	8
3.4 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	20
Referenzen	22

Abkürzungsverzeichnis

ADC	antibody-drug conjugate
AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Confidence Interval
DCR	disease control rate
DDMVAC	dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin
DOR	duration of response
EAU	European Association of Urology
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FGFR	fibroblast growth factor receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gemcitabin und Cisplatin
GIN	Guidelines International Network
LN	Lymph Node
MIBC	Muscle-invasive Bladder Cancer
MMAE	monomethyl auristatin E
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMIBC	Non-muscle-invasive Bladder Cancer
ORR	objective response rate (Ansprechrage)
PD1	Programmed Death Receptor-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival
PPV	positiv prädiktiver Wert
QoL	Quality of Life
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
Trop-2	trophoblast cell surface antigen 2
UC	Urothelial Carcinoma
UTUC	Upper Urinary Tract Urothelial Cacinoma
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten/adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 24.06.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 964 Quellen. 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 Quellen 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 11 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019 [3] i.V.m. [1].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 – Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom)

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juli 2018):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)

- nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder
- die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.

Hinweis:

Der Beschluss vom 20. Juni 2019 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in der Teilpopulation: a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinie).

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinie)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

Vinflunin

- b) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate)

Vinflunin

oder

Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019 [4] i.V.m. [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 – Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom)

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

Hinweis:

Der Beschluss vom 20. Juni 2019 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in der Teilpopulation: a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie).

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- c) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

Vinflunin

- d) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate)

Vinflunin

oder

Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Dezember 2017 - Nivolumab (Urothelkarzinom).

Anwendungsgebiet

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

Für Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 bis 12 Monate):

- Vinflunin

oder

- eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.4 Leitlinien

Witjes JA et al., 2021 [11].

European Association of Urology (EAU)

EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer

Zielsetzung

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 (nach Veröffentlichung im Jahr 2018 durch Patientinnen und Patienten) dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum

Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between May 10th, 2019 and May 14th 2020

LoE/GoR

[...] the overall quality of the evidence which exists for the recommendation, references used in this text are graded according to a 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 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

7.7 Metastatic disease

Further treatment after platinum- and Immunotherapy

Offer treatment in clinical trials testing novel antibody drug conjugates (enfortumab, vedotin, sacituzumab govitecan); or in case of patients with FGFR3 alterations, FGFR tyrosine kinase inhibitors. *[Strong]*

Hintergrund:

7.7.4 Novel agents for second- or later-line therapy

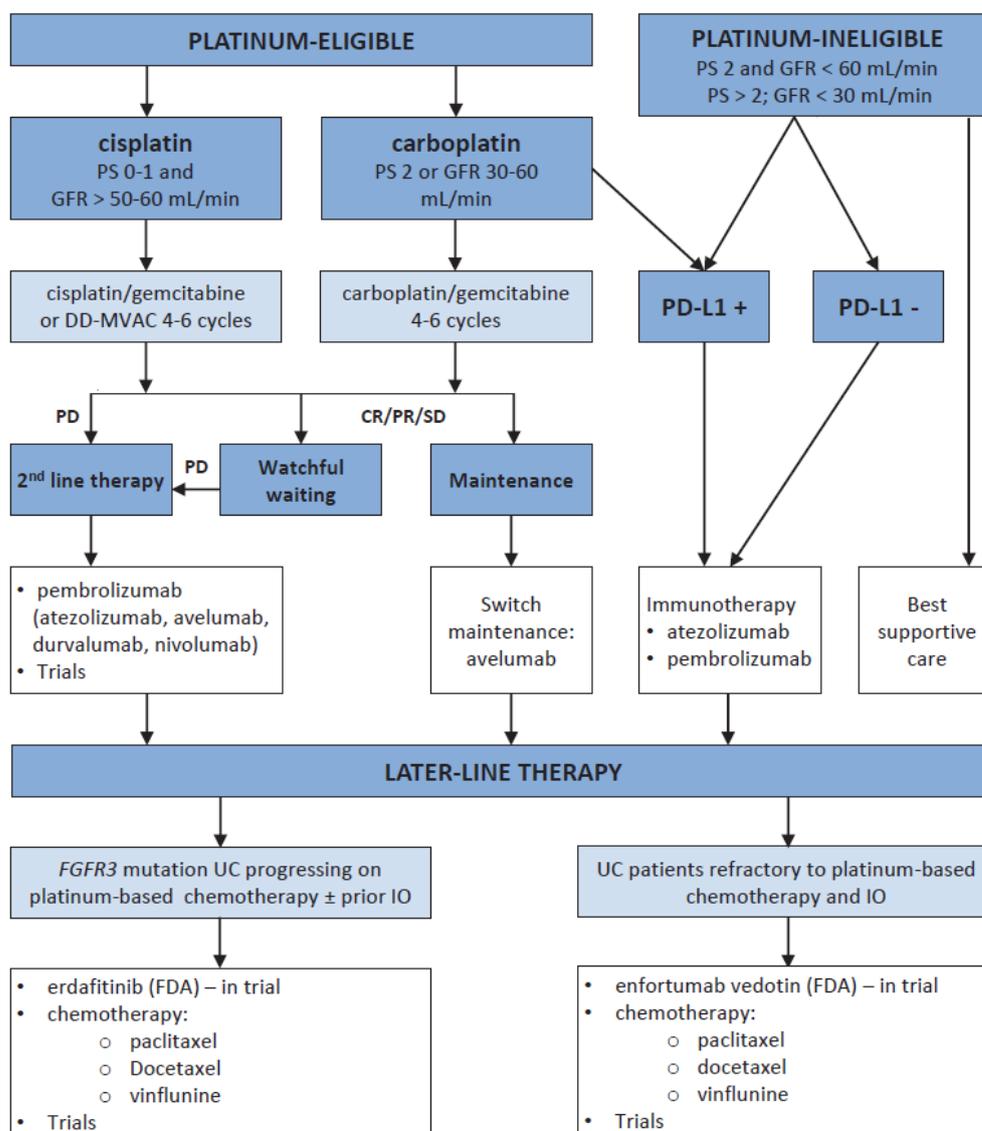
Genomic profiling of urothelial carcinoma has revealed common potentially actionable genomic alterations including alterations in FGFR [557]. Erdafitinib is a pan-FGFR tyrosine kinase inhibitor and the first FDA approved targeted therapy for metastatic urothelial carcinoma with susceptible FGFR2/3 alterations following platinum-containing chemotherapy. The phase II trial of erdafitinib included 99 patients whose tumour harboured an FGFR3 mutation or FGFR2/3 fusion and who had disease progression following chemotherapy [202]. The confirmed ORR was 40% and an additional 39% of patients had stable disease. A total of 22 patients had previously received immunotherapy with only one patient achieving a response, yet the response rate for erdafitinib for this subgroup was 59%. At a median follow-up of 24 months, the median PFS was 5.5 months (95% CI: 4.0–6.0) and the median OS was 11.3 months (95% CI: 9.7–15.2) [202]. Treatment-related adverse events of \geq grade 3 occurred in 46% of patients. Common adverse events of \geq grade 3 were hyponatraemia (11%), stomatitis (10%), and asthenia (7%) and 13 patients discontinued erdafitinib due to adverse events, including retinal pigment epithelial detachment, hand-foot syndrome, dry mouth, and skin/nail events. In addition to erdafitinib, several other FGFR inhibitors are being evaluated including infigratinib which has demonstrated promising activity [203]. The increased identification of FGFR3 mutations/fusion in UTUCs and in NMIBC has led to several ongoing trials.

Another promising drug is enfortumab vedotin, an antibody-drug conjugate (ADC) targeting Nectin-4, a cell adhesion molecule which is highly expressed in UC conjugated to monomethyl auristatin E (MMAE). A published phase-II single-arm study (n = 125) in patients previously treated with platinum chemotherapy and checkpoint inhibition showed a confirmed objective response rate of 44%, including 12% complete responses [558]. Responses were seen across patient subgroups including 41% in checkpoint inhibitor non-responders and 38% in patients with liver metastases. The most common treatment-related AEs included fatigue (50%), alopecia (48%), and decreased appetite (41%). Treatment-related AEs of interest included any rash (48% all grade, 11% \geq G3) and any peripheral neuropathy (50% all grade, 3% \geq G3). This data led to the accelerated FDA approval for enfortumab vedotin in locally advanced or metastatic UC patients who have previously received a PD-1 or PD-L1 inhibitor, and platinum-containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant, locally advanced or metastatic setting [559]. A phase III RCT comparing enfortumab vedotin with single-agent chemotherapy has reported preliminary results (ASCO GU 2021), reporting a significant survival benefit [558].

Another ongoing trial has reported promising activity for the combination of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced/metastatic UC (ORR: 73.3% with 15.6% complete responses) [560]. Another promising ADC is sacituzumab govitecan, targeting trophoblast cell surface antigen 2 (Trop-2) conjugated to SN-38, the active metabolite of irinotecan [561].

7.7.5 Post-chemotherapy surgery and oligometastatic disease

With cisplatin-containing combination chemotherapy, excellent response rates may be obtained in patients with LN metastases only, good PS and adequate renal function, including a high number of complete responses with up to 20% of patients achieving long-term DFS [512, 516, 562, 563]. The role of surgery of residual LNs after chemotherapy is still unclear. Although some studies suggest a survival benefit and QoL improvement, the level of evidence supporting this practice is mainly anecdotal [564-578]. Retrospective studies of post-chemotherapy surgery after partial or complete remission have indicated that surgery may contribute to long-term DFS in selected patients [579-582]. These findings have been confirmed in a recent systematic review including 28 studies [582]. In the absence of data from RCTs, patients should be evaluated on an individual basis and discussed by an interdisciplinary tumour board [582].



*Treatment within clinical trials is highly encouraged.

BSC = best supportive care; CR = complete response; DD-MVAC = dose dense methotrexate vinblastine doxorubicin cisplatin; EV = enfortumab vedotin; FDA = US Food and Drug Administration;

FGFR = pan-fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; GFR = glomerular filtration rate;

IO = immunotherapy; PR = partial response; PS = performance status; SD = stable disease.

Referenzen:

202. Loriot, Y., et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 381: 338. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340094>
203. Pal, S.K., et al. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. *Cancer Discov*, 2018. 8: 812. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848605>
512. 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>
516. 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>
557. Robertson, A.G., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*, 2018. 174: 1033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096301>
558. Rosenberg, J.E., et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 2592. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31356140>
559. Chang, E., et al. FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2021. 27: 922. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32962979>
560. Rosenberg, J.E., et al. Study EV-103: Preliminary durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 441. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.441
561. Tagawa, S.T., et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132) in patients with previously treated metastatic urothelial cancer (mUC): Results from a phase I/II study. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 354. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.354
562. Stadler, W.M. Gemcitabine doublets in advanced urothelial cancer. *Semin Oncol*, 2002. 29: 15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11894003>
563. Hussain, M., et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 2527. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11331332>
579. Herr, H.W., et al. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol*, 2001. 165: 811. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176475>
580. Sweeney, P., et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol*, 2003. 169: 2113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771730>
581. Siefker-Radtke, A.O., et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J Urol*, 2004. 171: 145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665863>
582. Abufaraj, M., et al. The Role of Surgery in Metastatic Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2018. 73: 543. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122377>

Rouprôt M et al., 2021 [10]

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 gesichert¹.

Recherche/Suchzeitraum des Updates:

- The search was restricted to articles published between May 30th 2019 and May 29th 2020. Databases searched included Pubmed, Ovid, EMBASE and both the Cochrane Central Register of Controlled Trials and the Cochrane Database of Systematic Reviews.

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.

Recommendation 7.2 Metastatic disease

7.2.3.2 Second-line setting

Second-line treatment

Only offer vinflunine to patients for metastatic disease as second-line treatment if immunotherapy or combination chemotherapy is not feasible. **Alternatively, offer vinflunine as third- or subsequent-line treatment.** *[Strong]*

Hintergrund:

Similar to the bladder cancer setting, second-line treatment of metastatic UTUC remains challenging. In a post-hoc subgroup analysis of locally advanced or metastatic UC, vinflunine was reported to be as effective in UTUC as for bladder cancer progressing after cisplatin-based chemotherapy [259].

Referenz:

259. Heers, H., et al. Vinflunine in the Treatment of Upper Tract Urothelial Carcinoma - Subgroup Analysis of an Observational Study. *Anticancer Res*, 2017. 37: 6437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061830>

¹ European Association of Urology (EAU). EAU Handbook for Guidelines Development [online]. Arnhem (NED): EAU; 2017. [Zugriff: 25.08.2020]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Production-Handbook-July-17.pdf>.

NCCN, 2021 [8,9].

Bladder Cancer, Version 3.2021

Zielsetzung

The clinical spectrum of bladder cancer can be divided into 3 categories that differ in prognosis, management, and therapeutic aims. [...] The critical concern for the third group, consisting of metastatic lesions, is how to prolong quantity and maintain quality of life. Numerous agents with different mechanisms of action have antitumor effects on this disease. The goal is how to use these agents to achieve the best possible outcome.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Last full update of discussion part on July 16 2020

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft teilweise zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: unklar
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft teilweise zu

Recherche/Suchzeitraum

Pubmed, no further details

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

NCCN EVIDENCE BLOCKS CATEGORIES AND DEFINITIONS

5					
4					
3					
2					
1					
	E	S	Q	C	A

E = Efficacy of Regimen/Agent
S = Safety of Regimen/Agent
Q = Quality of Evidence
C = Consistency of Evidence
A = Affordability of Regimen/Agent

Example Evidence Block

5					
4	■	■	■		
3	■	■	■	■	
2	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■
	E	S	Q	C	A

E = 4
S = 4
Q = 3
C = 4
A = 3

Efficacy of Regimen/Agent

5	Highly effective: Cure likely and often provides long-term survival advantage
4	Very effective: Cure unlikely but sometimes provides long-term survival advantage
3	Moderately effective: Modest impact on survival, but often provides control of disease
2	Minimally effective: No, or unknown impact on survival, but sometimes provides control of disease
1	Palliative: Provides symptomatic benefit only

Quality of Evidence

5	High quality: Multiple well-designed randomized trials and/or meta-analyses
4	Good quality: One or more well-designed randomized trials
3	Average quality: Low quality randomized trial(s) or well-designed non-randomized trial(s)
2	Low quality: Case reports or extensive clinical experience
1	Poor quality: Little or no evidence

Safety of Regimen/Agent

5	Usually no meaningful toxicity: Uncommon or minimal toxicities; no interference with activities of daily living (ADLs)
4	Occasionally toxic: Rare significant toxicities or low-grade toxicities only; little interference with ADLs
3	Mildly toxic: Mild toxicity that interferes with ADLs
2	Moderately toxic: Significant toxicities often occur but life threatening/fatal toxicity is uncommon; interference with ADLs is frequent
1	Highly toxic: Significant toxicities or life threatening/fatal toxicity occurs often; interference with ADLs is usual and severe

Consistency of Evidence

5	Highly consistent: Multiple trials with similar outcomes
4	Mainly consistent: Multiple trials with some variability in outcome
3	May be consistent: Few trials or only trials with few patients, whether randomized or not, with some variability in outcome
2	Inconsistent: Meaningful differences in direction of outcome between quality trials
1	Anecdotal evidence only: Evidence in humans based upon anecdotal experience

Affordability of Regimen/Agent (includes drug cost, supportive care, infusions, toxicity monitoring, management of toxicity)

5	Very inexpensive
4	Inexpensive
3	Moderately expensive
2	Expensive
1	Very expensive

Note: For significant chronic or long-term toxicities, score decreased by 1

Recommendations

Subsequent-line systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (Stage IV)^{g,h} Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
Preferred regimens • Enfortumab vedotin-ejfv (category 1) ^{26,27} • Erdafitinib ^f	Other recommended regimens • Gemcitabine ¹⁵ • Paclitaxel ²⁴ or docetaxel ²⁵ • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine ¹⁷ • Gemcitabine and paclitaxel ¹⁶ • Gemcitabine and cisplatin ⁴ • DDMVAC with growth factor support ² • Sacituzumab govitecan-hziy ²⁸

DDMVAC = dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin

f= Only for patients with susceptible FGFR3 or FGFR2 genetic alterations.

g= Patient should have already received platinum and a checkpoint inhibitor, if eligible.

h= These therapies are appropriate for patients who received a first-line platinum-containing chemotherapy followed by avelumab maintenance therapy.

Preferred Regimens	
Enfortumab vedotin-ejfv	
Erdafitinib	
Other Recommended Regimens	
Gemcitabine	
Paclitaxel	
Docetaxel	
Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine	
Gemcitabine and paclitaxel	
Gemcitabine and cisplatin	
DDMVAC with growth factor support	
Sacituzumab govitecan-hziy	

Clinical trial enrollment is recommended by the NCCN Panel for all patients when appropriate, but is strongly recommended for second-line and subsequent therapies since data for locally advanced or metastatic disease treated with subsequent-line therapy are highly variable. The available options depend on what was given as first line. Regimens used in this setting include checkpoint inhibitors, erdafitinib, enfortumab vedotin, and the following chemotherapies: docetaxel; paclitaxel; gemcitabine; ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine; gemcitabine and paclitaxel; GC; and ddMVAC. [...]

Erdafitinib

Erdafitinib is a pan-FGFR inhibitor that has been evaluated in a global, open-label phase II trial of 99 patients with a prespecified FGFR alteration who had either previously received chemotherapy or who were cisplatin ineligible, chemotherapy naïve. Of these patients, 12% were chemotherapy naïve and 43% had received 2 or more prior lines of therapy. The confirmed ORR was 40% (95% CI, 31%–50%), consisting of 3% complete responses and 37% partial responses. Among patients who had previously received immunotherapy, the confirmed ORR was 59%. Median PFS was 5.5 months and the median OS was 13.8 months. Grade ≥ 3 treatment-related AEs were reported in 46% of patients and 13% of patients discontinued treatment due to AEs.²³³ Based on these data, the FDA has approved erdafitinib for patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma that has progressed during or after platinum-based chemotherapy and whose tumors have susceptible FGFR3 or FGFR2 genetic alterations.²³⁴

Enfortumab Vedotin

Enfortumab vedotin is a Nectin-4-directed antibody–drug conjugate that has been evaluated in a global, phase II, single-arm study of 125 patients with metastatic urothelial carcinoma who had previously received both a platinum-containing chemotherapy regimen and a PD1/PD-L1 checkpoint inhibitor. The confirmed ORR was 44% (95% CI, 35.1%–53.2%), including 12% complete responses. Similar response rates were seen in subgroups of patients with liver metastases and in those with no response to prior checkpoint inhibitor therapy. The median DOR was 7.6 months. Grade ≥ 3 treatment-related AEs were reported in 54% of patients and treatment-related AEs lead to dose reductions or discontinuation of therapy in 32% and 12% of patients, respectively.²³⁵ [...]

In addition to chemotherapy options, erdafitinib is also recommended for second-line systemic therapy following a first-line checkpoint inhibitor and as a third- or subsequent-line therapy option for patients who have already received both a platinum-containing therapy and a checkpoint inhibitor, if eligible on the basis of FGFR3 or FGFR2 genetic alterations. Enfortumab vedotin is also recommended as a preferred subsequent-line systemic therapy option. [...] With the exception of pembrolizumab as a second-line, post-platinum treatment option (category 1), the use of targeted therapies are all category 2A recommendations.

Referenzen:

- 2 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* 2001;19:2638-2646.
- 4 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* 2000;18:3068-3077.
- 15 Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al: Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3394-3398.
- 16 Calabro F, Lorusso V, Rosati G, et al: Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer* 2009;115:2652-2659.
- 17 Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Shen Y, et al: A phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide in locally advanced urothelial cancer: final results. *Cancer* 2013;119:540-547.
- 24 Sideris S, Auon F, Zanaty M, et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer. *Mol Clin Oncol* 2016;4:1063-1067.
- 25 McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al: Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1853-1857.
- 26 Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:2592-2600.
- 27 Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde G, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1125-1135.
- 28 Loria Y, et al. TROPHY-U-01 cohort 1 final results: A phase II study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic urothelial cancer (mUC) that has progressed after platinum (PLT) and checkpoint inhibitors (CPI) [abstract]. *Ann Oncol* 2020;31:Abstract LBA24.
233. Loria Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31340094>.
234. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing Information. BALVERSA (erdafitinib) tablets, for oral use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212018s00_0lbl.pdf. Accessed January 7, 2020.
235. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and AntiProgrammed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:2592-2600. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31356140>.

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [6].

(Leitlinienreport [7])

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH)

S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

Zielsetzung

Als konsens- und evidenzbasiertes Instrument ist es Ziel dieser interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, die Versorgungsstruktur zu verbessern und damit die Morbiditäts- und Mortalitätsrate von Patienten zu senken.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- 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

Es erfolgte eine systematische, jedoch selektive Literaturrecherche in der Datenbank Medline via PubMed (Suchdatum 30.12.2017)

LoE

Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR

Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Molekulare Prognosemarker des Urothelkarzinoms

4.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Molekulare Tests sollen für die Therapieplanung des Urothelkarzinoms ausserhalb von Studien nicht erfolgen.
	Starker Konsens

4.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nur in Zweifelsfällen kann beim nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom zur Unterscheidung von low- und high-Grade eine Immunhistochemie mit CK 20, Ki67 und p53 erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Trotz des klinischen Bedarfes und der Vielzahl von Kandidatenmarkern gibt es gegenwärtig keine prognostischen oder prädiktiven Biomarker für das Urothelkarzinom, welche über die Parameter der Histologie (staging, grading) hinaus wesentliche Information tragen. Es gibt jedoch eine Reihe von Kandidaten, die in weiteren Studien untersucht werden (FGFR-3- Mutationen, Ki-67, p53, CK20, etc.) [144, 170]. Bei nichtinvasiven Urothelkarzinomen zeigt eine erhöhte Proliferation in der Ki67- Färbung, eine Überexpression von CK20 als Zeichen einer Dedifferenzierung und eine Überexpression von p53 als Zeichen einer Mutation ein höheres Rezidiv- und Progressionsrisiko an. Diese Marker wurden in zahlreichen retrospektiven Studien untersucht aber nicht prospektiv validiert.

Zu prognostischen Faktoren nach radikaler Zystektomie siehe Kapitel [7.1.2](#)

(...) Fibroblasten Wachstumsfaktoren (fibroblast growth factor receptor, FGFR), insbesondere FGFR3, sind von Bedeutung insbesondere beim NMIBC. FGFR3 Genanalyse kann die Diagnostik verbessern, ist aber durch die arbeitsintensive Sequenzierung oder

Einzelstrangmutationsanalyse limitiert. Eine PCR-Technik zum simultanen Nachweis von 9 verschiedenen FGFR3-Mutationen im Urin wurde beschrieben [273]. In einer prospektiven Studie an Patienten mit Hämaturie wurde für den positiven FGFR3-Nachweis im Urin ein PPV von 95% berichtet [274]. Eine klinische Bewertung ist noch nicht möglich. (...)

9.34.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2019
EK	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer Therapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab in der Erstlinie erfahren, können eine Kombinations- oder Mono-Chemotherapie als Zweitlinie erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.34

Die Effektivität einer Chemotherapie nach Checkpoint-Immuntherapie in der Folgesequenz wurde bisher in keiner prospektiven Studie untersucht. Eine systematische Literaturrecherche konnte nur eine retrospektive Kohortenstudie von Szabados et al. identifizieren [1140]. In dieser Studie wurden 2 Patientengruppen untersucht, wobei in beiden Kohorten der Anteil an viszeraler Metastasierung bei 86% lag.

Die erste Gruppe (n = 14) erhielt eine Chemotherapie nach Erstlinienbehandlung mit dem PD-L1 oder PD1-Immuncheckpoint-Inhibitor. Es wurde überwiegend eine Polychemotherapie mit Gemcitabin/Carboplatin (71%) eingesetzt. Die Gesamtansprechrates (ORR) nach Chemotherapie lag bei 64% und die Krankheits-Kontrollrate (DCR = ORR und stabiler Verlauf) bei 85%. In der zweiten Patientengruppe (n=14) wurde nach der Sequenz Erstlinienchemotherapie und Zweitlinien-Immuncheckpoint-Inhibitoren eine erneute Chemotherapie durchgeführt. Die Erstlinienchemotherapie war überwiegend eine Kombinationsbehandlung aus Gemcitabin/Cisplatin (79%). In der Drittlinienchemotherapie nach Immuntherapie wurden überwiegend Carboplatin/Paclitaxel (50%), Gemcitabin/Carboplatin (21%) und Docetaxel (21%) eingesetzt. Die Gesamtansprechrates (ORR) nach Immuntherapie in der Drittlinie lag bei 21% und die Krankheits-Kontrollrate (DCR) bei 92%.

Die Autoren schlußfolgerten, dass der Einsatz von Chemotherapie nach Checkpoint-Immuntherapie eine hohe Ansprechrates bzw. Krankheits-Kontrollrate erzielt. Insbesondere sei keine Kreuzresistenz zwischen der Immun- und Chemotherapie zu erwarten. Somit hat nach Angaben der Autoren die Sequenz der Immun- und Chemotherapie einen hohen Stellenwert im Krankheitsverlauf von metastasierten Urothelkarzinom-Patienten. Letztlich müssen jedoch prospektive Sequenzstudien diese Hypothese beweisen [1140] (Szabados et al. Eur Urol 2017 Volume 2 Pages 149-152).

Referenz:

1140. Szabados, B., et al., Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. Eur Urol, 2018. 73(2): p. 149-152.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2021) am 24.06.2021

#	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 Jun 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 24.06.2021

#	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 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]

#	Suchfrage
	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 ("2016/06/01"[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 Medline (PubMed) am 24.06.2021

#	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
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 ("2016/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (Urothelkarzinom) vom 15. April 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4783/2021-04-15_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-419_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (Urothelkarzinom) vom 5. März 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4192/2020-03-05_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) vom 20. Juni 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3810/2019-06-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-419_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) vom 20. Juni 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3811/2019-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Dezember 2017 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-300/2017-12-21_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-293.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 2.0, März 2020 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Leitlinienreport zur Aktualisierung des Kapitels zur Systemtherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Leitlinienreport_2.0.pdf.
8. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Bladder cancer, NCCN evidence blocks, Version 3.2021 [online]. 27.04.2021. Fort Washington (USA): NCCN; 2021. [Zugriff:

- 24.06.2021]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder_blocks.pdf.
9. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Bladder cancer, Version 3.2021 [online]. 22.04.2021. Fort Washington (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 24.06.2021]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
 10. **Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Cowan N, Gontero P, et al.** EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2021.pdf>.
 11. **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); 2021. [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2021V2.pdf>.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-203

Kontaktdaten

S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Standard in diesem Patientenkollektiv ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von:

- Vortherapien
- Kontraindikationen für bestimmte Zytostatika und/oder Checkpoint-Inhibitoren
- klinischer Patientenstatus
- Tumorstatus
- Patientenpräferenz.

Neben den systemischen Behandlungsoptionen stellt der Verzicht auf tumorspezifische Therapien zugunsten einer rein symptomatischen Behandlung im Sinne einer *Best Supportive Care* Strategie eine weitere Option dar.

Fragestellung

Kontaktdaten

S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben.

Dies ist die weitere Stellungnahme zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom im Rahmen der Einbindung der Fachgesellschaften in die Beratungen des G-BA. Der Therapiestandard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme in dieser Indikation nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Behandlungsstandard bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, die während oder nach Erhalt von mindestens einer vorherigen systemischen Chemotherapie oder vorheriger PD1/ PD-L1- Therapie (als Monotherapie oder Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie) einen Progress erleiden, ist eine weitere Systemtherapie oder eine Best Supportive Care Strategie [1, 2].

Bei Patienten, die zuvor lediglich eine systemische Chemotherapie erhalten haben (in der Regel eine platinbasierte Kombinationstherapie, falls eine leitlinienkonforme Erstlinientherapie durchgeführt worden ist), besteht im Falle eines Progresses die Indikation zu einer Behandlung mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren Pembrolizumab, (vgl. evidenzbasierte Empfehlung 9.28 der S3-Leitlinie) Atezolizumab oder Nivolumab (vgl. evidenzbasierte Empfehlung 9.29 der S3-Leitlinie) [1, 2]. Pembrolizumab als PD1-Inhibitor war in einer Phase-III Studie (KEYNOTE-045) bei Patienten nach dem Versagen einer Platin-basierten Erstlinientherapie gegenüber einer Chemotherapie (Docetaxel, Paclitaxel oder Vinflunin) hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des Tumoransprechens überlegen [3]. Die Zulassung von Nivolumab und Atezolizumab beruht auf den guten Ergebnissen (günstiges Nebenwirkungsprofil, Gesamtüberleben im Vergleich zu publizierten Daten zur Chemotherapie besser) zweier Phase II-Studien (IMvigor 210, Checkmate 275) [4, 5]. Eine Phase-III Studie, in der der Einsatz von Atezolizumab nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie mit dem Einsatz einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) verglichen wurde (IMvigor 211) erbrachte zwar ein formal negatives Ergebnis (kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Atezolizumab bei Patienten mit PD-L1 Expression), allerdings konnten die Daten der Phase-II Studie (IMvigor 210) zur Wirksamkeit und zum günstigen Nebenwirkungsprofil im Wesentlichen bestätigt werden [6].

Bei Patienten, die einen Progress unter einer Erstlinientherapie (Cisplatin-ungeeignete Patienten mit einem IC [immune cell] Score $\geq 5\%$ oder einem CPS [combined positivity score] $\geq 10\%$) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Atezolizumab oder Pembrolizumab) erleiden, kann entsprechend eines

Kontaktdaten

S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben.

Expertenkonsens der S3-Leitlinien eine Kombinations- oder Mono-Chemotherapie durchgeführt werden (vgl. konsensbasierte Empfehlung 9.34) [1, 2]. Eine Empfehlung hinsichtlich eines speziellen Therapieregimes wird aufgrund fehlender Daten in der S3-Leitlinie nicht ausgesprochen.

Tatsächlich liegen bislang keine prospektiven, sondern lediglich retrospektive Studienergebnisse vor. Die systematische Literaturrecherche der Leitliniengruppe konnte lediglich eine Arbeit identifizieren, in der sich eine Polychemotherapie wirksam nach vorangegangener Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zeigte [7]. Dies konnte aktuell durch mindestens eine weitere retrospektive Arbeit bestätigt werden [8].

Für Patienten, die einen Progress unter Erhaltungstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor nach platin-basierter Chemotherapie oder im Rahmen einer Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitor und Chemotherapie erleiden, liegen zum aktuellen Zeitpunkt noch keine expliziten Empfehlungen zum Behandlungsstandard in der S3-Leitlinie Blasenkarzinom vor. Ursächlich hierfür ist die erst vor kurzem erfolgte Zulassung für diese Behandlungsoptionen in Deutschland. So besteht erst seit Januar 2021 die Möglichkeit, Patienten, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, mit einem Immuncheckpointinhibitor (Avelumab) im Sinne einer Erstlinienerhaltungstherapie unabhängig vom PD-L1-Status zu behandeln. Die Zulassung basiert dabei auf einer randomisierte Phase III Studie (JAVELIN Bladder 100, n=700). In dieser war die Gesamtüberlebenszeit für die Avelumab-Erhaltungstherapie gegenüber Best Supportive Care sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei den PD-L1 positiven Patienten überlegen (21,4 vs. 14,3 Monate) [9].

Leitlinienkonform wäre bei diesen Patienten am ehesten eine Behandlung mit Vinflunin indiziert. Hier liegt eine Zulassung nach Versagen einer platin-basierten Chemotherapie vor (vgl. evidenzbasierte Empfehlung 9.31). Zulassung und Empfehlung basieren auf den Ergebnissen einer randomisierten Phase III-Studie, die in der auswertbaren Patientenpopulation einen signifikanten Überlebensvorteil der mit Vinflunin-behandelten Patienten gegenüber dem Kontrollarm (*best supportive care*) zeigte [10].

Alternativ kann ein Taxan zum Einsatz kommen (ggf. in Kombination mit Gemcitabin, vgl. evidenzbasierte Empfehlung 9.32) [1, 2]. Grundlage für den Einsatz von Taxanen sind eine Reihe kleinerer Phase-II bzw. III Studien, in denen sich hinsichtlich des Überlebens der Patienten vergleichbare Wirksamkeitsdaten fanden (Übersicht in [1]):

Kontaktdaten

S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben.

Neben den bereits zuvor angeführten Behandlungsoptionen stellt der Verzicht auf tumorspezifische Therapien zugunsten einer rein palliativ-symptomatischen Behandlung im Sinne einer *Best Supportive Care* Strategie eine weitere Option dar. Dies betrifft insbesondere Patienten in reduziertem Allgemeinzustand oder mit einem ungünstigen Tumorstatus (z. B. ausgedehnte hepatische Metastasierung).

Sowohl die Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen sowie die Wahl der unterschiedlichen Therapieoptionen sind bislang Biomarker unabhängig. Eine Option ist der Einsatz gezielter FGFR-Inhibitoren bei Nachweis von Alterationen des *FGFR*-Gens. Diese sind aber für die EU derzeit nicht zugelassen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind im Standard einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes enthalten.

Referenzen

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, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/> (abgerufen am: 23.11.2020)
2. De Wit M et al., Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), März 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Bellmunt, J., et al., Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2017. 376(11): p. 1015-1026.
4. Rosenberg, J.E., et al., Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016. 387(10031): p. 1909-20.

<p>Kontakt Daten</p> <p>S3-Leitliniengruppe Harnblasenkarzinom DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben.</p>
<ol style="list-style-type: none">5. Sharma, P., et al., Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i>, 2017. 18(3): p. 312-322.6. Powles, T., et al., Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet</i>, 2018. 391(10122): p. 748-757.7. Szabados, B., et al., Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. <i>Eur Urol</i>, 2018. 73(2): p. 149-152.8. Gomez de Liano Lista, A., et al., Clinical outcome after progressing to frontline and second-line Anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer. <i>Eur Urol</i>, 2020. 77(2): p. 269-276.9. Powles, T., et al., Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. <i>N Engl J Med</i>, 2020. 383(13): p. 1218-1230.10. Bellmunt, J., et al., Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. <i>J Clin Oncol</i>, 2009. 27(27): p. 4454-61.