

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enfortumab Vedotin (PADCEV™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Mortalität und Morbidität für die Studie EV-301 (Darstellung der statistisch signifikanten und für die Zusatznutzenableitung relevanten Effekte).....	15
Tabelle 1-8: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Lebensqualität für die Studie EV-301 (Darstellung der statistisch signifikanten und für die Zusatznutzenableitung relevanten Effekte).....	17
Tabelle 1-9: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit für die Studie EV-301 (Darstellung der relevanten Effekte für die Zusatznutzenableitung)	18
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (<i>Antibody-Drug Conjugate</i>)
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
KI	Konfidenzintervall
mAb	Monoklonaler Antikörper (<i>monoclonal Antibody</i>)
MMAE	Monomethyl Auristatin E
mUC	Metastasiertes Urothelkarzinom (<i>metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
MVAC	Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin
n	Anzahl Patienten mit einem Ereignis
N	Anzahl Patienten in der Auswertung
n. e.	Nicht erreicht
NMA	Netzwerk-Meta-Analyse
OR	<i>Odds Ratio</i>
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PBPK	<i>Physiologically based pharmacokinetic</i>
PD-1	<i>Programmed Death Receptor-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
PFS1	Progressionsfreies Überleben 1 (<i>progression free survival 1</i>)
PFS2	Progressionsfreies Überleben 2 (<i>progression free survival 1</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RR	Relatives Risiko
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
UC	Urothelkarzinom (<i>Urothelial Carcinoma</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma GmbH
Anschrift:	Ridlerstraße 57 80339 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma Europe B. V.
Anschrift:	Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Enfortumab Vedotin
Handelsname:	PADCEV™
ATC-Code:	L01FX13
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42387
Pharmazentralnummer (PZN)	17502970, 17502987
ICD-10-GM-Code	C65, C66, C67, C68
Alpha-ID	I85475, I20339, I20177, I85688, I103485, I104520, I20179, I20190, I20176, I20178, I20340, I20220, I20221, I20341, I22609, I22610, I22613, I22611, I22612, I22614, I14598, I14597, I22423, I14599, I22425, I22424, I30262, I15091, I103444, I15093, I15092, I15360, I15359, I15361, I15411, I15410, I15412, I15288, I15290, I15289, I14841, I104521, I14842, I14845, I20678, I14846, I14847, I14843, I14844, I20686, I104522, I20685, I20690, I20689, I20688, I20687, I13890, I13898, I110214, I13891, I13895, I103445, I103446, I13892, I13893, I13899, I127451, I13894, I14333, I14331, I13896, I14332, I14334, I22890, I22763, I22762, I22753, I22759, I22754, I22760, I22761, I15482, I103907, I103905, I103904, I85033, I110559, I15484, I15483, I120197, I22909

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
PADCEV™ ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen <i>Programmed Death Receptor-1</i> - oder <i>Programmed Death Ligand-1</i> -Inhibitor erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	13.04.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und <i>Best Supportive Care</i> . ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Dargestellt ist die abweichende ZVT von Astellas, welche die Taxane Paclitaxel und Docetaxel sowie Vinblastin zusätzlich zum ZVT-Änderungsschreiben des G-BA vom 15.03.2021 umfasst (eine detaillierte Begründung findet sich in Modul 3A).</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Death Receptor-1; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; UC: Urothelkarzinom; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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

Für das Anwendungsgebiet (AWG) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit Änderungsschreiben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vom 15.03.2021 eine *Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin oder Vinflunin) und Best Supportive Care (BSC)* sowie im Beratungsgespräch am 31.08.2021 eine *Vinflunin Monotherapie oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (für Chemotherapie geeignete Patienten) bzw. BSC (für Chemotherapie ungeeignete Patienten)* festgelegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Astellas weicht von der im Beratungsgespräch (31. August 2021) festgelegten ZVT des G-BA ab, da die Empfehlungen der Leitlinien sowie die Versorgungsrealität in Deutschland nicht ausreichend gewürdigt wurden, um allen klinisch relevanten Therapieoptionen in diesem kritischen Erkrankungsstadium gerecht zu werden.

Die Patienten im AWG von Enfortumab Vedotin, die bereits einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, sind nahezu austherapiert und befinden sich in einer besonderen Behandlungssituation:

- Im AWG von Enfortumab Vedotin gibt es bislang nur wenig Evidenz für die in den Leitlinien genannten Therapieoptionen.
- Es sind keine Wirkstoffe spezifisch für dieses AWG zugelassen.
- In Leitlinien wird anhand der gegenwärtigen Evidenzlage keine Therapieoption präferiert empfohlen.

Da eine Diskrepanz zwischen den in der Versorgung eingesetzten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln und deren Zulassungsstatus besteht, sollte der Arzt für die Behandlung von Patienten im AWG alle verfügbaren Substanzen unter Abwägung von Wirksamkeit und Toxizität in Betracht ziehen, um eine Therapieentscheidung individuell für jeden Patienten (anhand von Allgemeinzustand, Vortherapien etc.) treffen zu können.

Demnach ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und BSC als zweckmäßig anzusehen.

Die Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes sollte die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufig eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren.

In der Zulassungsstudie EV-301 wurden im Vergleichsarm die Chemotherapien Vinflunin oder die Taxane Paclitaxel oder Docetaxel eingesetzt. Die ZVT wird korrekt umgesetzt, u. a. da Paclitaxel und Docetaxel sich mit einem höheren Anteil als Vinflunin im AWG in der praktischen Anwendung in Deutschland bewährt haben und daher eine wichtige Rolle im deutschen Versorgungskontext spielen.¹ Eine Therapie mit Taxanen stellt eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis entsprechende relevante Behandlungsoption im AWG dar und wird als solche in den Leitlinien genannt. Zudem können die Taxane und Vinflunin hinsichtlich ihrer Wirksamkeit als gleichwertig angesehen werden.

¹ Ergebnis der retrospektiven Auswertung von Patientenakten in Deutschland im Rahmen der durchgeführten EVOLVE-Studie: Sowohl die Taxane (32 % im AWG von Enfortumab Vedotin) als auch Vinflunin (22 % im AWG von Enfortumab Vedotin) nehmen eine wichtige Rolle in der Versorgung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem / metastasiertem UC in Deutschland ein. (Alle Informationen zur EVOLVE-Studie finden sich in Modul 3A)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Nichtberücksichtigung der Taxane aufgrund des Zulassungsstatus ist somit nicht sachgerecht, da diese die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufig eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Insbesondere bei den nahezu austherapierten Patienten in diesem kritischen Erkrankungsstadium, für die es keinen Therapiestandard mehr gibt, kann der Zulassungsstatus nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Hinweis: Ergänzend findet sich in Modul 4A_Anhang4-G3 eine Darstellung von Enfortumab Vedotin gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Vinflunin auf Basis der Studie EV-301. Ergebnisse zu diesem Vergleich befinden sich nicht im vorliegenden Modul 1, da die adäquate ZVT im AWG aus Sicht von Astellas 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* darstellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Datengrundlage für die Ableitung des Zusatznutzens bildet die Studie EV-301, eine randomisierte kontrollierte *Open-Label* Phase-III-Studie mit 608 Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Enfortumab Vedotin (301 Patienten) oder Chemotherapie (307 Patienten, davon erhielten 112 Patienten Paclitaxel, 117 Patienten Docetaxel und 78 Patienten Vinflunin) zugeteilt. Es liegen Ergebnisse zu zwei Datenschnitten (1. Datenschnitt vom 15.07.2020 [alle patientenrelevanten Endpunkte]; 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 [Gesamtüberleben [OS], Progressionsfreies Überleben 1 [PFS1] und Sicherheit]) vor, die Ergebnisse sind insgesamt als sehr ähnlich zu bewerten.

Auf Grundlage der Ergebnisse lässt sich für die nahezu austherapierten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, die bereits eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben, ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie ableiten (siehe Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8). Diese Einstufung basiert insbesondere auf dem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Die Wahrscheinlichkeit im Enfortumab Vedotin-Arm zu versterben war um 30 % (*Hazard Ratio* [HR]: 0,70) im Vergleich zu einer Chemotherapie reduziert (1. und 2. Datenschnitt). Enfortumab Vedotin führte weiterhin zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens von medianen 3,91 Monaten (1. Datenschnitt) bzw. 3,97 Monaten (2. Datenschnitt) im Vergleich zur Chemotherapie.

Belegt wird der Zusatznutzen auch durch die statistisch signifikanten Vorteile im Bereich der Morbidität. Unter Enfortumab Vedotin konnte eine Gesamtansprechrates von 40,6 % (1. Datenschnitt) trotz intensiver Vorbehandlung der Patienten erreicht werden. Das Gesamtansprechen war damit mehr als doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe (17,9 %; 1. Datenschnitt). Der Stellenwert sowie der deutliche Therapiefortschritt wird auch darin deutlich, dass das erzielte Ansprechen unter Enfortumab Vedotin wesentlich höher ist als unter anderen zugelassenen Substanzen in früheren Therapielinien. Gleichzeitig wurde auch eine Krankheitskontrolle unter Enfortumab Vedotin (71,9 %) im Vergleich zur Chemotherapie (53,4 %) signifikant häufiger erzielt (1. Datenschnitt). Weiterhin senkte die Behandlung mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Enfortumab Vedotin die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheitsprogression um 38 % (1. Datenschnitt) bzw. 37 % (2. Datenschnitt) unter Studienmedikation (PFS1) sowie um 38 % unter der nachfolgenden systemischen Behandlung (PFS2; 1. Datenschnitt) gegenüber einer Chemotherapie.

Enfortumab Vedotin zeigt neben der höheren Wirksamkeit ebenfalls einen statistisch signifikant positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30, welcher sich insbesondere in der Gesamtskala des „Globalen Gesundheitsstatus“ widerspiegelt (1. Datenschnitt).

Die beträchtlichen Vorteile unter Enfortumab Vedotin wurden bei vergleichbarer Sicherheit erzielt. So zeigten sich in Bezug auf die Sicherheit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), nicht schweren, schweren und schwerwiegenden UE sowie auch nicht in den Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE (1. und 2. Datenschnitt; siehe Tabelle 1-9).

Tabelle 1-7: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Mortalität und Morbidität für die Studie EV-301 (Darstellung der statistisch signifikanten und für die Zusatznutzenableitung relevanten Effekte)

Enfortumab Vedotin	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
		HR [95 %-KI]	p-Wert	
Median (Monate) [95 %-KI]	Median (Monate) [95 %-KI]			Endpunktkategorie Ausmaß
Mortalität				
<i>Gesamtüberleben (OS)</i>				
1. Datenschnitt vom 15.07.2020				
12,88 [10,58; 15,21]	8,97 [8,05; 10,74]	0,70 [0,56; 0,89]	p = 0,0028	Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
2. Datenschnitt vom 30.07.2021				
12,91 [11,01; 14,92]	8,94 [8,25; 10,25]	0,70 [0,58; 0,85]	p = 0,0003	
Morbidität				
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>				
PFS1				
1. Datenschnitt vom 15.07.2020				
5,55 [5,32; 5,82]	3,71 [3,52; 3,94]	0,62 [0,51; 0,75] ^a	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
2. Datenschnitt vom 30.07.2021				
5,55 [5,32; 6,28]	3,71 [3,52; 3,94]	0,63 [0,53; 0,76]	p < 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Enfortumab Vedotin	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
Median (Monate) [95 %-KI]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß
PFS2 – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020				
9,63 [8,21; 10,58]	7,00 [6,54; 8,05]	0,62 [0,50; 0,77]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
n/N (%)	n/N (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß
Ansprechen – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020				
Gesamtansprechrare				
117/288 (40,6)	53/296 (17,9)	2,25 [1,70; 2,97] 3,23 [2,20; 4,73] 0,23 [0,16; 0,30]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Krankheitskontrollrate				
207/288 (71,9)	158/296 (53,4)	1,33 [1,17; 1,50] 2,39 [1,67; 3,41] 0,19 [0,11; 0,26]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
a: Ergebnis auf Basis von drei Nachkommastellen: 0,615 [0,505; 0,748]. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; OR: <i>Odds Ratio</i> ; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Lebensqualität für die Studie EV-301 (Darstellung der statistisch signifikanten und für die Zusatznutzenableitung relevanten Effekte)

Enfortumab Vedotin	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie		Endpunktkategorie & Zusatznutzen	
Median (Monate) [95 %-KI]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
<i>EORTC QLQ-C30 – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</i>					
<i>Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</i>					
1,41 [1,02; 1,91]	0,99 [0,79; 1,18]	0,79 [0,63; 0,99]	p = 0,0456	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering	
<i>Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</i>					
1,87 [1,25; 2,66]	1,45 [1,12; 1,68]	0,78 [0,62; 0,99]	p = 0,0405		
<i>Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</i>					
0,99 [0,79; 1,38]	0,79 [0,72; 0,99]	0,76 [0,62; 0,95]	p = 0,0147		
<i>Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</i>					
5,45 [2,46; 6,54]	2,43 [1,48; 4,17]	0,73 [0,56; 0,95]	p = 0,0188		
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall.					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit für die Studie EV-301 (Darstellung der relevanten Effekte für die Zusatznutzenableitung)

Enfortumab Vedotin	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
		Median (Monate) [95 %-KI]	Median (Monate) [95 %-KI]	
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse				
1. Datenschnitt vom 15.07.2020				
0,20 [0,16; 0,23]	0,13 [0,10; 0,16]	0,92 [0,78; 1,09]		p = 0,4193
2. Datenschnitt vom 30.07.2021				
0,20 [0,16; 0,23]	0,13 [0,10; 0,16]	0,92 [0,78; 1,09]		p = 0,3924
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse				
1. Datenschnitt vom 15.07.2020				
0,20 [0,16; 0,26]	0,13 [0,13; 0,16]	1,01 [0,85; 1,20]		p = 0,7664
2. Datenschnitt vom 30.07.2021				
0,20 [0,16; 0,23]	0,13 [0,13; 0,16]	1,01 [0,85; 1,20]		p = 0,7845
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse				
1. Datenschnitt vom 15.07.2020				
1,77 [1,28; 2,27]	1,45 [0,95; 2,17]	0,98 [0,80; 1,19]		p = 0,8252
2. Datenschnitt vom 30.07.2021				
1,77 [1,28; 2,27]	1,41 [0,95; 2,14]	0,96 [0,79; 1,17]		p = 0,7339
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
1. Datenschnitt vom 15.07.2020				
18,17 [5,45; n. e.]	n. e. [5,26; n. e.]	0,95 [0,75; 1,21]		p = 0,6698
2. Datenschnitt vom 30.07.2021				
14,36 [5,45; n. e.]	n. e. [5,26; n. e.]	0,94 [0,75; 1,20]		p = 0,6433
Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse				
1. Datenschnitt vom 15.07.2020				
n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,63; 1,33]		p = 0,6266
2. Datenschnitt vom 30.07.2021				
n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,65; 1,33]		p = 0,6974
Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht.				

Endpunktkategorie: Nicht schwere oder schwerwiegende sowie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
Kein geringerer bzw. größerer Schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Aus der Studie EV-301 lassen sich unter Berücksichtigung der besonderen Therapiesituation sowie des therapeutischen Bedarfes (siehe Abschnitt 1.6) basierend auf den Ergebnissen des 1. und 2. Datenschnittes folgende Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ableiten:

Mortalität: beträchtlicher Zusatznutzen

In der Studie EV-301 ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie (HR: 0,70 (95 %-KI [0,56; 0,89])); $p = 0,0028$; 1. Datenschnitt). Die mediane Verlängerung des OS betrug 3,91 Monate bei einem medianen Gesamtüberleben von 12,88 Monaten unter Enfortumab Vedotin bzw. 8,97 Monaten unter einer Chemotherapie. Das Risiko zu versterben war zum Zeitpunkt des Datenschnittes um 30 % für die Patienten unter Enfortumab Vedotin reduziert (1. Datenschnitt).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der deutliche Vorteil im Gesamtüberleben unter Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie zeigte sich ebenfalls anhand des 2. Datenschnittes (HR: 0,70 (95 %-KI [0,58; 0,85]); $p = 0,0003$). Bei einer vergleichbaren medianen Verlängerung des OS von 3,97 Monaten, war das Risiko zum Zeitpunkt des Datenschnittes zu versterben ebenfalls um 30 % für die Patienten unter Enfortumab Vedotin reduziert (2. Datenschnitt).

Angesichts der nicht kurativen Therapiesituation, den limitierten Behandlungsoptionen sowie der grundsätzlich geringen Überlebenszeit unter einer Chemotherapie im AWG von Enfortumab Vedotin, weist der Überlebensvorteil im zugrundeliegenden Patientenkollektiv eine sehr hohe Relevanz auf.

Folglich ergibt sich für Enfortumab Vedotin in der Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität: erheblicher Zusatznutzen

In der Nutzenkategorie Morbidität können folgende statistisch signifikant positive Effekte zugunsten von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie festgestellt werden:

- Erzielung einer Gesamtansprechrates von 40,6 % und damit mehr als eine Verdopplung der Ansprechrates im Vergleich zur Chemotherapie (17,9 %) (Relatives Risiko [RR]: 2,25 (95 %-KI [1,70; 2,97]); $p < 0,0001$; 1. Datenschnitt);
- Erhöhung der Krankheitskontrollrate um 19 Prozentpunkte (71,9 % [Enfortumab Vedotin] vs. 53,4 % [Chemotherapie]) (RR: 1,33 (95 %-KI [1,17; 1,50]); $p < 0,0001$; 1. Datenschnitt);
- Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 38 % bzw. 37 % (unter Behandlung (1. Datenschnitt: HR: 0,62 (95 %-KI [0,51; 0,75]); $p < 0,0001$; 2. Datenschnitt: HR: 0,63 (95 %-KI [0,53; 0,76]); $p < 0,0001$);
- Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 38 % unter der nachfolgenden Therapie (HR: 0,62 (95 %-KI [0,50; 0,77]); $p < 0,0001$; 1. Datenschnitt)

Demnach lässt sich für Enfortumab Vedotin in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: geringer Zusatznutzen

In der Studie EV-301 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für die Gesamtskala „Globaler Gesundheitsstatus“ (HR: 0,79 (95 %-KI [0,63; 0,99]); $p = 0,0456$) sowie die Dimensionen „Körperliche Funktion“ (HR: 0,78 (95 %-KI [0,62; 0,99]); $p = 0,0405$), „Rollenfunktion“ (HR: 0,76 (95 %-KI [0,62; 0,95]); $p = 0,0147$) und „Emotionale Funktion“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(HR: 0,73 (95 %-KI [0,56; 0,95]); $p = 0,0188$) im Vergleich zur Chemotherapie (1. Datenschnitt).

Daraus ergibt sich für Enfortumab Vedotin in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Sicherheit: kein geringerer bzw. höherer Schaden

Zusammenfassend konnten hinsichtlich der relevanten Ergebnisse zur Sicherheit (schwere und schwerwiegende UE sowie Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (1. und 2. Datenschnitt). Auch für die Gesamtrate an UE und nicht schweren UE können keine Unterschiede festgestellt werden. Bei den Auswertungen nach Systemorganklasse und *Preferred Term* zeigten sich vereinzelte Unterschiede, welche überwiegend von nicht schwerer Ausprägung waren. Insgesamt weisen die Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit daher auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil der untersuchten Behandlungsoptionen hin (1. und 2. Datenschnitt).

Unter Abwägung der beobachteten Effekte, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an schweren und schwerwiegenden UE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von UE, ergibt sich insgesamt **kein geringerer bzw. höherer Schaden** unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie in der Endpunktkategorie Sicherheit.

Ergebnissicherheit:

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Studiengröße ist die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin insgesamt als **Hinweis** zu bewerten. Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) war gleichgerichtet. Auf Endpunktebene zeigte sich trotz des *Open-Label* Designs ein niedriges Verzerrungspotenzial, mit Ausnahme der Beurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, für welche eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Es ergaben sich weiterhin auch keine abweichenden Schlussfolgerungen auf Grundlage der Subgruppenanalysen im Vergleich zur Ebene der Gesamtpopulation.

Gesamtschau:

Die Gesamtschau der statistisch signifikant positiven Effekte im Bereich der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei vergleichbarer Sicherheit ergibt unter Berücksichtigung der beiden verfügbaren Datenschnitte einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin).

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

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

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

Die Zielpopulation umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die bereits eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.

Das lokal fortgeschrittene und metastasierte Stadium wird dem UICC Stadium IV zugeordnet, in welchem der Tumor bereits tief in die Muskelschicht eingedrungen ist, die Basalmembran durchbrochen hat, in umliegende Gewebe und Organe infiltriert ist bzw. Fernmetastasen gebildet hat. Zu den häufigsten Metastasenlokalisationen gehören u. a. Lymphknoten, Knochen, Lunge und Leber. Ungefähr 10–15 % der Patienten weisen bei Erstdiagnose bereits eine metastasierte Erkrankung auf.

Mit Fortschreiten der Erkrankung nehmen die Überlebensraten rapide ab. So weisen die Patienten nach der Diagnose des metastasierten Stadiums nur noch ein sehr geringes relatives 5-Jahres-Überleben von etwa 5 % auf. Unbehandelt verbleibt den metastasierten Patienten nur eine mediane Gesamtüberlebenszeit von weniger als sechs Monaten.

Neben den typischen Symptomen des UC (z. B. Makrohämaturie) besitzen die Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung u. a. durch Metastasen-bedingte Knochenschmerzen, Nebenwirkungen der Chemotherapie sowie die konsumierende Erkrankung und psychischen Belastungen eine ausgeprägte Symptomatik.

Die Patienten im AWG weisen nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor bereits eine intensive Vorbehandlung auf. Für die nahezu austherapierten Patienten stehen nur noch wenige Behandlungsoptionen mit schwacher Evidenzlage zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Das lokal fortgeschrittene und metastasierte UC ist eine aggressive Erkrankung, die mit einer äußerst schlechten Überlebensprognose einhergeht. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Patienten im metastasierten Stadium nur noch 5 % und unbehandelt sogar nur noch im Median < 6 Monate.

Nach einer platinhaltigen Vorbehandlung spricht mit 13–21 % nur ein geringer Anteil an Patienten überhaupt auf eine Folgetherapie an. Zudem zeigt sich selbst bei den Patienten mit einem Therapieansprechen, dass eine Progression schnell einsetzt und die Erkrankung fortschreitet.

Nach intensiver Vorbehandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor stehen nur noch wenige Behandlungsalternativen zur Verfügung. In den Leitlinien gibt es keine präferierte Therapieoption für diese Patienten, ein Therapiestandard liegt basierend auf der verfügbaren Evidenzlage nicht vor. Dem Arzt obliegt daher eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung aller in den Leitlinien genannten Therapieoptionen (u. a. Taxane und Vinflunin).

Für die Patienten im AWG besteht somit ein hoher Bedarf an Therapieoptionen, die das Gesamtüberleben signifikant verlängern, ein hohes Therapieansprechen zeigen sowie eine Krankheitsprogression bei Erhalt der Lebensqualität und verträglichem Sicherheitsprofil hinauszögern.

Enfortumab Vedotin zeigt gegenüber einer Chemotherapie eine wesentlich höhere Wirksamkeit bei vergleichbarer Verträglichkeit. Neben einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben zeigen sich unter Enfortumab Vedotin hohe Ansprechraten, eine längere Zeit bis zur Krankheitsprogression sowie Vorteile in der Lebensqualität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	543–993
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: PD-(L)1: <i>Programmed cell death receptor-1</i> und <i>Programmed cell death ligand-1</i> ; UC: Urothelkarzinom.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	beträchtlich	543–993
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: PD-(L)1: <i>Programmed cell death receptor-1</i> und <i>Programmed cell death ligand-1</i> ; UC: Urothelkarzinom.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	144.671,67 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten basiert auf der Annahme, dass eine Behandlung kontinuierlich über das ganze Jahr erfolgt. Die tatsächlichen Behandlungskosten können folglich abweichen und sind abhängig von der patientenindividuellen Behandlungsdauer.

Abkürzungen: PD-(L)1: *Programmed cell death receptor-1* und *Programmed cell death ligand-1*;
UC: Urothelkarzinom.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
<i>Monochemotherapien</i>				
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	Cisplatin Dosierungsschema 1	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	4.132,26 €–7.639,06 €
		Cisplatin Dosierungsschema 2		18.280,99 €–24.930,42 €
		<i>Cisplatin Gesamt^b</i>		<i>4.132,26 €–24.930,42 €</i>
		Docetaxel		21.065,41 €
		Paclitaxel		20.853,19 €
		Vinflunin		70.494,53 €
<i>Kombinationschemotherapien</i>				
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	<u>Gemcitabin:</u> 10.369,84 €–10.467,99 €
				<u>Cisplatin:</u> 4.706,47 €–4.775,50 €
				<u>Gemcitabin + Cisplatin:</u> 15.076,31 €–15.243,49 €
		Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 1		<u>Gemcitabin:</u> 3.040,02 €
				<u>Docetaxel:</u> 8.156,62 €
				<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 11.196,64 €
		Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 2		<u>Gemcitabin:</u> 3.175,62 €–4.763,43 €
				<u>Docetaxel:</u> 7.283,14 €–10.915,81 €
				<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 10.458,76 €–15.679,24 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	<i>Gemcitabin + Docetaxel Gesamt^b</i>	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	<u>Gemcitabin:</u> 3.040,02 €–4.763,43 €
				<u>Docetaxel:</u> 7.283,14 €–10.915,81 €
				<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 10.458,76 €–15.679,24 €
		Gemcitabin + Paclitaxel		<u>Gemcitabin:</u> 3.175,62 €
				<u>Paclitaxel:</u> 7.238,13 €
				<u>Gemcitabin + Paclitaxel:</u> 10.413,75 €
				<u>Methotrexat:</u> 6.853,86 €
				<u>Vinblastin:</u> 7.578,87 €
				<u>Doxorubicin:</u> 3.496,61 €
				<u>Cisplatin:</u> 2.559,05 €
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC)	<u>MVAC:</u> 24.246,26 €			
Best Supportive Care				
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	82.125,00 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Darstellung der Spanne an Gesamtkosten erfolgt, um die Kostenspannen einzelner Arzneimittel und deren Kombination adäquat abzubilden. Die Gesamtkosten ergeben sich unter Berücksichtigung der minimalen bzw. maximalen Kosten beider Dosierungsschemata und stellen keine Summe der einzelnen Komponenten dar.</p> <p>Abkürzungen: BSC: <i>Best Supportive Care</i>; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-(L)1: <i>Programmed cell death receptor-1</i> und <i>Programmed cell death ligand-1</i>; SAPV: Spezialisierte ambulante Palliativversorgung; UC: Urothelkarzinom.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Enfortumab Vedotin (PADCEV™) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im *Risk-Management-Plan* dargelegt.

Die Behandlung mit PADCEV™ soll durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis von Enfortumab Vedotin beträgt 1,25 mg/kg (bis zu einem Maximum von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg), verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Enfortumab Vedotin darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Für Patienten ≥ 65 Jahren, Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung sowie leichter Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Enfortumab Vedotin wurde bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung bzw. moderater / schwerer Leberfunktionsstörung nicht oder nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten untersucht. Für Kinder- und Jugendliche liegt keine relevante Anwendung von Enfortumab Vedotin vor. Empfehlungen zu Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen sind in der Fachinformation verfügbar.

Für die unerwünschten Ereignisse Hautreaktionen, Hyperglykämie oder periphere Neuropathie sind spezifische Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen definiert. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bestehen bezüglich Rückverfolgbarkeit, Hautreaktionen, Hyperglykämie, periphere Neuropathie, Augenerkrankungen, Extravasat an der Infusionsstelle, Embryo-fetale Toxizität und Empfängnisverhütung. Weiterhin sind gesonderte Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit zu beachten.

Folgende Gegenanzeigen bestehen für eine Therapie mit Enfortumab Vedotin: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab Vedotin und Arzneimitteln, die über CYP3A4 (Substrate) metabolisiert werden, birgt kein klinisch relevantes Risiko einer Induktion pharmakokinetischer Interaktionen. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten. Starke CYP3A4-Induktoren können möglicherweise die Exposition von unkonjugiertem MMAE mit moderatem Effekt verringern.

Es gibt kein bekanntes Antidot für eine Überdosis mit Enfortumab Vedotin. Im Falle einer Überdosis sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden und gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von 3,6 Tagen (ADC) und 2,6 Tagen (MMAE) durchgeführt werden.

Astellas gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Die Maßnahmen, welche für Enfortumab Vedotin im *Risk-Management-Plan* zur Risikominimierung beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind mit Ausnahme der Patientenkarte in Bezug auf die Risiken und Verhaltensweise bei Hautreaktionen alle als routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten einzustufen.