

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enfortumab Vedotin (in Kombination mit Pembrolizumab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.09.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (im Folgenden Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt und		
1	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)
2	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist ^c	Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ^d gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.</p> <p>c. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>d. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use verordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU benennt für Fragestellung 1 Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Cisplatin + Gemcitabin) und für Fragestellung 2 Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Carboplatin + Gemcitabin), jeweils gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind), als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit jeweils der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Relevanz der vom pU vorgelegten Studie EV-302 / KN-A39 für die Nutzenbewertung

Der pU identifiziert für beide Fragestellungen die RCT EV-302 / KN-A39 (SGN22E-003) zum Vergleich von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin). Die Vergleichstherapie in der Studie

EV-302 / KN-A39 stellt keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar, da für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen war. Die Ergebnisse der Studie lassen sich allerdings für die vorliegenden Fragestellungen interpretieren. Dies wird im Folgenden erläutert.

Da die eingeschlossene Studie EV-302 / KN-A39 für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung relevant ist, werden fragestellungsübergreifende Charakteristika im Folgenden übergeordnet beschrieben. Fragestellungsspezifische Charakteristika sind für Fragestellung 1 und für Fragestellung 2 anschließend jeweils separat beschrieben.

Studiendesign

Die Studie EV-302 / KN-A39 ist eine laufende, multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin) in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem Urothelkarzinom der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter oder der Harnröhre, wobei auch eine squamöse oder sarkomatoide Zelldifferenzierung oder gemischte Zelltypen zulässig waren. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneinschluss einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 aufweisen und durften zuvor noch keine systemische Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms erhalten haben.

Vor Randomisierung wurde die Cisplatin-Eignung beurteilt. Als ungeeignet galt Cisplatin für Patientinnen und Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min, aber ≥ 30 ml/min
 - nach prüfärztlichem Ermessen konnten Patientinnen und Patienten als Cisplatin-geeignet eingestuft werden, wenn sie eine GFR ≥ 50 ml/min aufwiesen und keines der weiteren Kriterien erfüllten
- ECOG-PS oder Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Performance-Status von 2
- audiometrischer Hörverlust nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 2
- Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III

Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nach diesen Kriterien nicht geeignet war, wurde bei Randomisierung in den Vergleichsarm der Studie eine Behandlung mit Carboplatin + Gemcitabin zugewiesen. Patientinnen und Patienten mit anhaltender sensorischer oder motorischer Neuropathie CTCAE-Grad 2 oder höher waren von der Studie ausgeschlossen. Somit entsprechen die angewandten Kriterien zur Beurteilung der Cisplatin-Eignung im Kontext der Studie EV-302 / KN-A39 den Vorgaben der aktuellen S3-Leitlinie.

In die Studie wurden insgesamt 886 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (N = 442) oder Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (N = 444) zugeteilt. Eine Behandlung mit Cisplatin wurde bei insgesamt 482 Patientinnen und Patienten (Interventionsarm: n = 240, Vergleichsarm: n = 242) als geeignet und bei insgesamt 404 Patientinnen und Patienten (Interventions- und Vergleichsarm: jeweils n = 202) als nicht geeignet beurteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Cisplatin-Eignung (geeignet oder ungeeignet), Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression (combined positive Score [CPS] ≥ 10 oder < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden). Der Stratifizierungsfaktor Cisplatin-Eignung entspricht der Unterteilung in die relevanten Teilpopulationen für Fragestellung 1 (Cisplatin geeignet) und Fragestellung 2 (Cisplatin ungeeignet) der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Bezüglich der Behandlung im Vergleichsarm der Studie bestehen jedoch verschiedene Unsicherheiten, die in den folgenden Abschnitten beschrieben werden.

Co-primäre Endpunkte der Studie EV-302 / KN-A39 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Behandlung im Vergleichsarm der Studie EV-302 / KN-A39

Behandlung mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin

Die Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin ist für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, nicht zugelassen. Allerdings ist sie nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie verordnungsfähig. Die Anwendung von Carboplatin + Gemcitabin entsprach im Wesentlichen den Maßgaben der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Für die Therapie mit Cisplatin + Gemcitabin ergeben sich hingegen Abweichungen von der Fachinformation, die im Folgenden beschrieben werden.

Länge der Behandlungszyklen mit Cisplatin + Gemcitabin

Die Fachinformation von Gemcitabin sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kombination mit Cisplatin eine Zykluslänge von 28 Tagen mit Gabe von 1000 mg/m²

Körperoberfläche Gemcitabin an den Zyklustagen 1, 8 und 15 vor. Cisplatin wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 70 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 nach Gemcitabin oder am Tag 2 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus gegeben.

In der Studie EV-302 / KN-A39 betrug die Zykluslänge 21 Tage mit Gabe von 1000 mg/m² Gemcitabin an den Zyklustagen 1 und 8. Die Zykluslänge entspricht somit für Cisplatin + Gemcitabin nicht der Zulassung. Dadurch ist bezogen auf Gemcitabin die Dosis je Zyklus bzw. die kumulative Dosis geringer als durch die Zulassung vorgesehen, bezogen auf Cisplatin wird die Dosis in kürzeren Abständen gegeben.

Insgesamt ist unklar, wie sich diese Abweichung auf Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten auswirkt. In der vorliegenden Situation stellt diese Unsicherheit die Relevanz der Studie EV-302 / KN-A39 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage, trägt jedoch zu einer reduzierten Aussagesicherheit bei.

Maximale Anzahl der Behandlungszyklen mit Cisplatin + Gemcitabin

Im Vergleichsarm der Studie EV-302 / KN-A39 war die Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin abweichend von den Vorgaben der Fachinformation auf eine maximale Behandlungsdauer von 6 Zyklen begrenzt. Gemäß Fachinformation ist jedoch keine feste Obergrenze der Anzahl der Behandlungszyklen vorgesehen. Die aktuelle nationale S3-Leitlinie beinhaltet keine Empfehlung bezüglich der Dauer einer Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin; die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt im Anwendungsgebiet 4 bis 6 Zyklen platinbasierter Chemotherapie. Daher wird für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die Begrenzung der Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin auf maximal 6 Zyklen keine relevante Einschränkung der Studie EV-302 / KN-A39 darstellt.

Möglichkeit eines einmaligen Behandlungswechsels zwischen Cisplatin und Carboplatin

Im Vergleichsarm der Studie EV-302 / KN-A39 war nach prüfärztlichem Ermessen ein einmaliger Behandlungswechsel von Cisplatin zu Carboplatin (bei Auftreten einer akuten Nierenschädigung, die während der Behandlung mit Cisplatin nicht abklang) bzw. von Carboplatin zu Cisplatin (bei Verbesserung des Leistungsstatus oder der Nierenfunktion in einem Ausmaß, dass eine Cisplatin-haltige Therapie infrage kam) erlaubt. Ein Wechsel aufgrund mangelnden Ansprechens oder eines Fortschreitens der Erkrankung war in beiden Fällen nicht zulässig.

Gemäß der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist ein Wechsel von Cisplatin zu Carboplatin bzw. von Carboplatin zu Cisplatin nicht vorgesehen. Es liegen keine konkreten Informationen dazu vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Behandlungswechsel von Cisplatin zu Carboplatin bzw. von Carboplatin zu Cisplatin erfolgte. Es wird aber in der vorliegenden Situation davon ausgegangen, dass ein entsprechender Behandlungswechsel allenfalls bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten

erfolgte, sodass in der vorliegenden Situation nicht davon ausgegangen wird, dass dies eine relevante Abweichung von der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienmedikation

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom in der Erstlinie, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin (Fragestellung 1) bzw. Carboplatin + Gemcitabin (Fragestellung 2) festgelegt. Für Patientinnen und Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, soll gemäß Festlegung des G-BA eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen. In der Studie EV-302 / KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung jedoch nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen. Eine Erhaltungstherapie mit Avelumab konnte allerdings nach Abschluss bzw. Absetzen einer platinhaltigen Chemotherapie entsprechend prüfärztlicher Einschätzung und abhängig von lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden.

In der Studie EV-302 / KN-A39 haben gemäß Angabe des pU in Modul 4 A nur 34,7 % (Fragestellung 1) bzw. 23,8 % (Fragestellung 2) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der jeweiligen relevanten Teilpopulation eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten. Insgesamt stellt dies zunächst keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar.

Der pU macht in Modul 4 A seines Dossiers allerdings weitere Angaben zum Einsatz von Avelumab in der Studie EV-302 / KN-A39. Dabei lässt sich anhand der Angaben des pU zwischen den folgenden 3 Gruppen von Patientinnen und Patienten differenzieren:

- 1) Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich war und die Avelumab erhalten haben
- 2) Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU nicht möglich war
- 3) Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich war und die dennoch kein Avelumab erhalten haben

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist gemäß pU bei allen Patientinnen und Patienten umgesetzt, die entweder eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben oder bei denen diese begründet nicht möglich war. Dies sind für Fragestellung 1 167 / 242 (69 %) Patientinnen und Patienten und für Fragestellung 2 149 / 202 (74 %) Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der jeweils relevanten Teilpopulation (eigene Berechnung)

anhand der Angaben des pU). Diese Angaben sind weitgehend sachgerecht. Aus den Angaben des pU geht jedoch auch hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese gemäß Angaben des pU möglich und damit auch angezeigt gewesen wäre (Fragestellung 1: 69 / 242 [29 %], Fragestellung 2: 48 / 202 [24 %]).

Der pU argumentiert in Modul 4 A seines Dossiers, dass die Studie EV-302 / KN-A39 dennoch zur Ableitung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab geeignet sei. Dafür führt er folgende Gründe an:

- Zum einen sei die Chemotherapie-Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer platinhaltigen Chemotherapie in den beiden für Fragestellungen 1 und 2 relevanten Teilpopulationen adäquat umgesetzt.
- Zum anderen sei eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß Studiendesign von Studienbeginn an nicht ausgeschlossen gewesen, wobei die Zulassung der Erhaltungstherapie mit Avelumab erst im Studienverlauf erfolgt sei. Im Amendment 4 zum Studienprotokoll sei konkretisiert und spezifiziert worden, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach Abschluss bzw. Abbruch einer platinhaltigen Chemotherapie gemäß aktueller Fachinformation und abhängig von prüfärztlicher Einschätzung und lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden konnte.
- Darüber hinaus unterteilt der pU Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich war und die Avelumab dennoch nicht erhalten haben, in 2 Gruppen: Patientinnen und Patienten, die zum vorliegenden Datenschnitt bereits verstorben sind und solche, die überlebt haben. Danach sind in Fragestellung 1 48 / 69 (70 %) und in Fragestellung 2 30 / 48 (63 %) Patientinnen und Patienten dieser Gruppe noch am Leben und haben damit gemäß pU das zu diesem Datenschnitt bestmögliche Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben erreicht. Das heißt, auch mit einer Avelumab-Erhaltungstherapie hätten diese Patientinnen und Patienten kein besseres Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben erreichen können.

Die Argumentation des pU sowie sein Vorgehen, Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten vorzulegen, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach seiner Einschätzung infrage kam und bei denen sie entweder umgesetzt oder nicht umgesetzt wurde, ist grundsätzlich geeignet, um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Studie EV-302 / KN-A39 für die Nutzenbewertung zu beurteilen. Es ergeben sich jedoch zu der Aufteilung mehrere Punkte, die einer Kommentierung bedürfen.

Definition der Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Avelumab

Gemäß Fachinformation ist Progressionsfreiheit nach platinbasierter Chemotherapie die einzige Voraussetzung für eine Erhaltungstherapie mit Avelumab. Der pU geht hingegen davon

aus, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab auch bei Patientinnen und Patienten nicht möglich war, die < 4 Zyklen platinbasierter Chemotherapie abgeschlossen haben oder bei denen innerhalb von 10 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie ein Krankheitsprogress oder Tod aufgetreten ist. Diese Einschränkung der Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Avelumab begründet der pU anhand der Einschlusskriterien der RCT JAVELIN Bladder 100, die als maßgebliche Evidenz der Zulassung von Avelumab als Erhaltungstherapie im Anwendungsgebiet zugrunde lag und die auch zur Nutzenbewertung von Avelumab herangezogen wurde.

Gemäß den Einschlusskriterien der RCT JAVELIN Bladder 100 galten folgende Voraussetzungen für den Einsatz von Avelumab, die über die Vorgaben der Fachinformation hinausgehen:

- 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin erhalten
- 4 bis 10 Wochen vergangen seit Erhalt der letzten Dosis der Chemotherapie

Der Einsatz von mindestens 4 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin vor Beginn einer Erhaltungstherapie mit Avelumab entspricht dabei aktuellen Leitlinienempfehlungen.

Bezogen auf die Patientinnen und Patienten in der Studie EV-302 / KN-A39 mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie macht der pU keine Angaben dazu, zu welchem Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters die jeweiligen Ereignisse eingetreten sind. Die Fachinformation enthält dabei keine Vorgabe zu einem Zeitfenster oder Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie, zu dem eine Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen werden soll. Daher wäre gemäß Fachinformation auch ein Beginn der Erhaltungstherapie mit Avelumab bei Progressionsfreiheit unmittelbar nach Abschluss der platinbasierten Chemotherapie möglich. Das Zeitfenster in der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 war als 4 bis 10 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Chemotherapie definiert, sodass auch gemäß dieser Definition ein früherer Einsatz von Avelumab als 10 Wochen nach letzter Dosis der Chemotherapie möglich gewesen wäre. Dadurch, dass der pU für den in der Studie JAVELIN Bladder 100 vorgegebenen Zeitraum von 4 bis 10 Wochen bei seiner Definition mit 10 Wochen die maximal mögliche Zeit anlegt, ist unklar, bei vielen Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach letzter Dosis der Chemotherapie ein früherer Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre, von dem sie potenziell profitiert hätten. Da dieses Kriterium des pU aber nur auf 3,7 % der für Fragestellung 1 und 7,4 % der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation zutrifft, spielt dieser Aspekt insgesamt nur eine untergeordnete Rolle.

Fehlende Informationen zum Einsatz von Avelumab

Der pU geht bei seiner Argumentation davon aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie EV-302 / KN-A39 unter anderem bei Patientinnen und Patienten umgesetzt ist, bei denen eine Erhaltungstherapie gemäß den Kriterien des pU möglich war und die Avelumab erhalten haben. Avelumab war jedoch nicht Teil der Studienmedikation, sondern konnte gemäß Studienplanung nach Abschluss bzw. Absetzen einer platinhaltigen Chemotherapie entsprechend prüfärztlicher Einschätzung und abhängig von lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden. Nach Studienbeginn am 30.03.2020 und Zulassung von Avelumab in der europäischen Union am 21.01.2021 wurde mit Amendement 4 des Studienprotokolls am 11.11.2021 die Möglichkeit der Erhaltungstherapie mit Avelumab (nach prüfärztlichem Ermessen und bei lokaler Verfügbarkeit) explizit beschrieben; mit Amendment 7 vom 30.11.2022 wurde konkretisiert, dass der Einsatz von Avelumab gemäß lokaler Fachinformation erfolgen soll. Es fehlen aber konkrete Angaben zum Einsatz von Avelumab, insbesondere vor dem Amendment vom 30.11.2022. Es ist unklar, ob die Vorgaben der in Deutschland geltenden Fachinformation für Avelumab, beispielsweise zur Dosierung, eingehalten wurden. Ebenso bleibt unklar, zu welchem Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie die Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen wurde. Auch für Patientinnen und Patienten, die Avelumab erhalten haben, ist daher unklar, ob ein früherer Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre und ob sie von diesem profitiert hätten.

Patientinnen und Patienten, die Avelumab nicht erhalten haben und verstorben sind

Bezogen auf Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU infrage kam, die jedoch Avelumab nicht erhalten haben und verstorben sind, legt der pU 3 Sensitivitätsanalysen vor, um die Konsequenzen der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben bei diesen Patientinnen und Patienten zu adressieren. Diese Analysen werden insgesamt als sachgerecht betrachtet, um diesen Punkt zu adressieren, sodass sich daraus keine zusätzliche Unsicherheit ergibt.

Fazit und Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Insgesamt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EV-302 / KN-A39 in Bezug auf die Erhaltungstherapie mit Avelumab unvollständig umgesetzt, da aus den Angaben des pU hervorgeht, dass nur bei 69 % der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 sowie bei 74 % der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 entweder eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgt ist oder eine solche für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kam. Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten der jeweils relevanten Teilpopulation hat keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten, obwohl diese gemäß Angabe des pU möglich gewesen wäre (Fragestellung 1: 69 / 242 [29 %]; Fragestellung 2: 48 /

202 [24 %], eigene Berechnung). Zudem liegen wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben verschiedene Unsicherheiten im Hinblick auf die vom pU vorgelegten Angaben vor.

Die Ergebnisse der Studie EV-302 / KN-A39 können auf Grundlage der vom pU vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen trotz der beschriebenen Unsicherheiten für die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung interpretiert werden. Die Konsequenzen, die sich aus der unvollständigen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben, wurden für die Nutzenbewertung auf Endpunktebene geprüft.

Die Aussagekraft der Studie ist insbesondere aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab jedoch eingeschränkt. Zudem tragen die oben geschilderten Abweichungen von der Fachinformation bei der Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin im Vergleichsarm zur Einschränkung der Aussagesicherheit in Fragestellung 1 bei. Daher können auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 für Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Dossierbewertung für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet)

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als niedrig und für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu den beschriebenen Verzerrungsaspekten bestehen für die Studie EV-302 / KN-A39 Unsicherheiten insbesondere bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der Studie können in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung dennoch interpretiert werden, die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Bewertung ist allerdings reduziert. Auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 können somit für beide Fragestellungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Darüber hinaus liegen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nur Auswertungen über einen deutlich verkürzten Zeitraum vor, der im Vergleichsarm lediglich die Behandlung mit der Chemotherapie, jedoch nicht den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab abbildet, sowie im Interventionsarm nur die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie berücksichtigt. Diese verkürzte Beobachtung im Vergleichsarm bzw. Berücksichtigung erhobener Daten im Interventionsarm trägt zu einer eingeschränkten

Aussagesicherheit bei und begründet zusätzlich, dass maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden können.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Auch in den 3 vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen, in denen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre und die ohne Erhaltungstherapie verstorben sind, unterschiedlich berücksichtigt wurden, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt daher auch erhalten, wenn von der maximalen Situation ausgegangen wird, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt haben. In dieser Datenkonstellation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der 3 vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres Ausmaßes. Daher lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht quantifizieren.

Morbidität

stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a–9g) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

Fatigue (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Er ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

körperliche Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und Metastasen vor. Diese Effektmodifikationen sind ohne Untersuchung auf Kreuzinteraktionen nicht beurteilbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur relevanten Teilpopulation. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)

Für den Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Übelkeit (UEs), Erbrechen (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Harnwegsinfektion (schwere UEs) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)

Für die Endpunkte Übelkeit (UEs), Erbrechen (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Harnwegsinfektion (schwere UEs) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) und Diarrhö (schwere UEs)

Für die Endpunkte Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) und Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs)

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

Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 1: Cisplatin geeignet)

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Für die Mortalität beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Insbesondere für die Endpunkte der Nebenwirkungen beziehen sich die beobachteten Effekte hingegen auf einen verkürzten Zeitraum und bilden nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung ab und somit im Vergleichsarm lediglich den Zeitraum der Chemotherapie, nicht aber den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab, sowie im Interventionsarm lediglich die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie.

Maßgeblich für die Abwägung ist der Vorteil beim Gesamtüberleben, dessen Ausmaß sich jedoch nicht quantifizieren lässt, da sich die Ergebnisse der Haupt- und Sensitivitätsanalysen hinsichtlich ihres Ausmaßes unterscheiden. Darüber hinaus zeigen sich Vorteile bei einzelnen Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere bei der Gesamtrate der schweren UEs. Demgegenüber stehen Nachteile bei verschiedenen spezifischen UEs, insbesondere bei schweren und schwerwiegenden immunvermittelten UEs.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen beziehen sich dabei nur auf einen verkürzten Zeitraum von ca. 6 Monaten. Da jedoch ein hoher Anteil der Ereignisse bereits in diesem Zeitraum auftritt, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ableiten, dass der Vorteil beim Gesamtüberleben durch die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen nicht infrage gestellt wird.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Cisplatin ungeeignet)

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als niedrig und für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu den beschriebenen Verzerrungsaspekten bestehen für die Studie EV-302 / KN-A39 Unsicherheiten insbesondere bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der Studie können in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung dennoch interpretiert werden, die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Bewertung ist allerdings reduziert. Auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 können somit für beide Fragestellungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Darüber hinaus liegen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nur Auswertungen über einen deutlich verkürzten Zeitraum vor, der im Vergleichsarm lediglich die Behandlung mit der Chemotherapie, jedoch nicht den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab abbildet, sowie im Interventionsarm nur die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie berücksichtigt. Diese verkürzte Beobachtung im Vergleichsarm bzw. Berücksichtigung erhobener Daten im Interventionsarm trägt zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit und begründet zusätzlich, dass maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden können.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Auch in den 3 vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen, in denen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre und die ohne Erhaltungstherapie verstorben sind, unterschiedlich berücksichtigt wurden, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt daher auch erhalten, wenn von der maximalen Situation ausgegangen wird, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt haben. In dieser Datenkonstellation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist dabei sowohl in der Hauptanalyse als auch in allen Sensitivitätsanalysen erheblich.

Morbidität

stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor. Für Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a–9g) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

Fatigue (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Männer nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Verstopfung (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

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

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Rollenfunktion und emotionale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Männer ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Männer jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)

Für den Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Obstipation (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Obstipation (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs) und akute Nierenschädigung (schwere UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs) und akute Nierenschädigung (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 2: Cisplatin ungeeignet)

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Für die Mortalität beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Insbesondere für die Endpunkte der Nebenwirkungen beziehen sich die beobachteten Effekte hingegen auf einen verkürzten Zeitraum und bilden nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung ab und somit im Vergleichsarm lediglich den Zeitraum der Chemotherapie, nicht aber den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab, sowie im Interventionsarm lediglich die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie.

Maßgeblich für die Abwägung ist der Vorteil beim Gesamtüberleben, dessen Ausmaß sowohl in der Hauptanalyse als auch in allen Sensitivitätsanalysen erheblich ist. Darüber hinaus zeigen sich Vorteile bei einzelnen Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere bei der Gesamtrate der schweren UEs. Demgegenüber stehen Nachteile bei verschiedenen spezifischen UEs, insbesondere bei schweren und schwerwiegenden immunvermittelten UEs.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen beziehen sich dabei nur auf einen verkürzten Zeitraum von ca. 6 Monaten. Da jedoch ein hoher Anteil der Ereignisse bereits in diesem Zeitraum auftritt, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ableiten, dass der Vorteil beim Gesamtüberleben durch die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen nicht infrage gestellt wird.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen

Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab.

Tabelle 3: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt und			
1	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
2	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist ^d	Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ^e gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.</p> <p>c. In die Studie EV-302 / KN-A39 wurden fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen (ECOG-PS \geq 2 in der jeweils relevanten Teilpopulation: Fragestellung 1: 4 [2 %] vs. 2 [1 %]; Fragestellung 2: 11 [5 %] vs. 9 [4 %]). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS \geq 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>e. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use ordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (im Folgenden Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt und		
1	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)
2	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist ^c	Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ^d gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.</p> <p>c. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>d. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use verordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU benennt für Fragestellung 1 Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Cisplatin + Gemcitabin) und für Fragestellung 2 Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Carboplatin + Gemcitabin), jeweils gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind), als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit jeweils der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.