

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 Pembrolizumab (in Kombination mit Enfortumab Vedotin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2024 übermittelt.

Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom,		
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)
3	für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist	Patientenindividuelle Therapie ^e unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab als Monotherapie ▪ Pembrolizumab als Monotherapie ▪ Best-Supportive-Care^f unter Berücksichtigung des PD-L1-Status und des Allgemeinzustandes
<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 ordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>e. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>f. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 08.10.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Für Fragestellungen 1 und 2 ergibt sich dadurch keine Änderung. Fragestellung 3 ist durch die Anpassung neu hinzugekommen, da sich das

zugelassene Anwendungsgebiet von Pembrolizumab – anders als bei dem Kombinationspartner Enfortumab Vedotin – nicht nur auf Patientinnen und Patienten bezieht, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt. Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Dossiereingang beziehen sich die Angaben des pU im Dossier auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 für Fragestellungen 1 und 2 der Festlegung des G-BA.

Fragestellung 3 hat der pU entsprechend nicht bearbeitet. In der Suche in Studienregistern im Rahmen der Dossierbewertung wurde allerdings keine potenziell relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für diese Fragestellung identifiziert, sodass dies ohne weitere Konsequenz bleibt.

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

Fragestellungen 1 und 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Fragestellung 1) bzw. für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2)

Studienpool und Studiendesign

Der pU identifiziert die Studie EV-302 / KN-A39 (SGN22E-003) zum Vergleich von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin). Auf Basis dieser Studie leitet der pU einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

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.

Da eine Erhaltungstherapie mit Avelumab im Anschluss an die Studienmedikation im Vergleichsarm allerdings grundsätzlich möglich war, ist eine Interpretation der vorgelegten Studie für Fragestellung 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung unter bestimmten

Voraussetzungen dennoch potenziell möglich. Der pU macht jedoch in seinem Dossier keine Angaben dazu, für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten in den für Fragestellung 1 und 2 relevanten Teilpopulationen der Studie eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage gekommen wäre oder wie viele dieser Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab tatsächlich erhalten haben. Auf Basis der vorliegenden Angaben kann daher nicht beurteilt werden, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen hinreichenden Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umgesetzt ist. Die im Dossier des pU vorgelegten Daten zu der Studie EV-302 / KN-A39 sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Im Folgenden wird die Studie EV-302 / KN-A39 beschrieben und die Nichteignung der im Dossier des pU vorgelegten Daten erläutert.

Studiendesign

Die Studie EV-302 / KN-A39 ist eine laufende, multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin (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 Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin erfolgte in der Studie EV-302 / KN-A39 weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Im Vergleichsarm wurde eine platinbasierte Chemotherapie in 21-tägigen Behandlungszyklen für maximal 6 Zyklen verabreicht. Abhängig von der Cisplatin-Eignung erhielten die Patientinnen und Patienten entweder Cisplatin (70 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) oder Carboplatin (4,5 oder 5 mg/ml/min Fläche unter der Kurve [AUC]) an Tag 1 jeweils in Kombination mit Gemcitabin (1000 mg/m² KOF) an Tag 1 und 8. 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 soll laut Fachinformation von Gemcitabin die Behandlung jedoch in 28-tägigen Behandlungszyklen erfolgen, mit Gemcitabin (1000 mg/m² KOF) an den Tagen 1, 8 und zusätzlich an Tag 15 jedes Zyklus; 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. Zudem ist gemäß Fachinformation keine feste Obergrenze der Anzahl der Behandlungszyklen vorgesehen. Ein einmaliger Behandlungswechsel von Cisplatin zu Carboplatin bzw. von Carboplatin zu Cisplatin war in der Studie erlaubt, ist jedoch im Rahmen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgesehen.

Die vom pU im Rahmen seines Dossiers vorgelegten Daten sind insgesamt nicht geeignet um darzulegen, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie, insbesondere die Erhaltungstherapie mit Avelumab, hinreichend umgesetzt ist und ob daher eine Interpretation der Studiendaten für die hier vorliegenden Fragestellungen 1 und 2 möglich ist. Daher werden die Konsequenzen der Abweichung im Dosierungsschema von Cisplatin + Gemcitabin an dieser Stelle nicht weiter beschrieben. 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.

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

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine platinhaltige Therapie infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie mit Cisplatin (Fragestellung 1) bzw. Carboplatin (Fragestellung 2) jeweils in Kombination mit Gemcitabin 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. Nach Studienbeginn am 30.03.2020 und Zulassung von Avelumab in der europäischen Union am 21.01.2021 wurde mit Amendment 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.

Der pU geht in Modul 4 A seines Dossiers nicht darauf ein, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienmedikation der Studie EV-302 / KN-A39 war, sondern gibt lediglich an, dass eine Behandlung mit Avelumab (800 mg) alle 2 Wochen erfolgte, ohne auszuführen, unter welchen Bedingungen diese Behandlung erfolgte. Über diese Angaben hinaus geht der pU in Modul 4 A seines Dossiers nicht auf die Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab ein. Insbesondere legt er keine Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils relevanten Teilpopulationen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage gekommen wäre oder wie viele Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben.

Aus den Studienunterlagen lässt sich entnehmen, dass in der Gesamtpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 insgesamt 135 Patientinnen und Patienten (30 %) des Vergleichsarms im Anschluss an die Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhielten, wobei

jedoch keine Informationen dazu vorliegen, wie sich diese Patientinnen und Patienten auf die relevanten Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung verteilen. Darüber hinaus liegen im Dossier keine Angaben dazu vor, zu welchem Zeitpunkt die Behandlung mit Avelumab bei diesen Patientinnen und Patienten stattfand, d. h. wie viele Zyklen Chemotherapie zuvor verabreicht wurden und zu welchem Zeitpunkt nach Beendigung der Chemotherapie die Therapie mit Avelumab begonnen wurde. Entsprechend bleibt unklar, ob die Therapie mit Avelumab bei diesen Patientinnen und Patienten entsprechend den Vorgaben der Fachinformation von Avelumab erfolgte.

Für die übrigen 309 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm lässt sich aus den Angaben im Dossier nicht sicher entnehmen, ob eine Therapie mit Avelumab entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie angezeigt gewesen wäre. Um dies zu beurteilen, wäre eine Angabe dazu notwendig, wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 4 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin erhielten und anschließend progressionsfrei waren. Angaben hierzu liegen im Dossier jedoch nicht vor. Aus den vorliegenden Angaben zum PFS ergibt sich jedoch, dass in der Gesamtpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 im Vergleichsarm zu Monat 6 noch 213/444 Patientinnen und Patienten (48 %) unter Risiko für einen Progress standen und für diese Patientinnen und Patienten somit eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angezeigt gewesen wäre. Unter der Annahme, dass alle der zuvor genannten 135 Patientinnen und Patienten (30 %) im Vergleichsarm, die Avelumab als Erhaltungstherapie erhielten, in diese Patientengruppe fallen und gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Avelumab behandelt wurden, hätten mindestens weitere 78 (18 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie mit Avelumab erhalten müssen.

Zudem wäre auch für Patientinnen und Patienten mit Progressionsereignissen zwischen Monat 3 und Monat 6 eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen, sofern das Progressionsereignis nach Beendigung der Chemotherapie aufgetreten ist.

Aus den Angaben im Dossier des pU geht insgesamt hervor, dass der tatsächliche Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm eine Erhaltungstherapie mit Avelumab hätten erhalten müssen, potenziell deutlich höher ist. Dies wird durch die Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab bestätigt, die der parallel durch den G-BA beauftragten Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) zugrunde liegen. Anhand der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblichen Angaben im Dossier des pU lässt sich jedoch nicht bestimmen, für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt wurde.

Fazit

Zusammenfassend bleibt auf Basis der vorliegenden Angaben des pU im Dossier unklar, ob die in der Studie eingesetzte Behandlung eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (einschließlich Erhaltungstherapie mit Avelumab) für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 bedeutet. Vielmehr lässt sich aus den im Dossier vorliegenden Informationen ableiten, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese angezeigt gewesen wäre. Die im Dossier des pU vorgelegten Auswertungen zu der Studie EV-302 / KN-A39 werden daher nicht für die vorliegende Dossierbewertung herangezogen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

In der vorliegenden Situation sind wie oben beschrieben detaillierte Angaben zum Einsatz der Erhaltungstherapie mit Avelumab in den für Fragestellung 1 und 2 relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 erforderlich, da ohne diese Angaben nicht beurteilt werden kann, ob die Studienergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung geeignet sind. Entsprechende Angaben liegen im Dossier des pU jedoch nicht vor.

Zur Ableitung des Zusatznutzens siehe nachfolgenden Abschnitt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellungen 1 und 2)

In der vorliegenden Situation sind wie oben beschrieben detaillierte Angaben zum Einsatz der Erhaltungstherapie mit Avelumab in den für Fragestellung 1 und 2 relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 erforderlich. Im Dossier des pU liegen jedoch keine entsprechenden Angaben vor.

Der G-BA hat das IQWiG parallel mit den Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab (Auftrag A24-99) und Enfortumab Vedotin (Auftrag A24-98), jeweils in Kombination mit dem anderen Arzneimittel, im Anwendungsgebiet der Fragestellungen 1 und 2 beauftragt. In beiden Dossiers wurden von den jeweiligen pUs Ergebnisse der identischen Studie EV-302 / KN-A39 zum identischen Datenschnitt vorgelegt. Für die Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin hat der pU (anders als der pU für die Nutzenbewertung A24-99 Pembrolizumab) in Modul 4A seines Dossiers allerdings detaillierte Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben vorgelegt, die die unvollständige Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab adressieren und auf deren Basis eine Ableitung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellungen 1 und 2 möglich ist. In dieser besonderen Situation wird daher aus inhaltlichen Gründen für die Gesamtaussage zum

Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin für Fragestellungen 1 und 2 auf die Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) verwiesen.

Unter Verweis auf die Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) ergibt sich zusammenfassend für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Fragestellung 1) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2), ergibt sich unter Verweis auf die Nutzenbewertung A24-98 zusammenfassend ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist

Ergebnisse

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 08.10.2024 angepasst. Fragestellung 3 ist durch die Anpassung neu hinzugekommen. Daher wird diese Fragestellung im Dossier des pU nicht adressiert und der pU hat keine Informationsbeschaffung zu Fragestellung 3 durchgeführt.

Durch die Suche in Studienregistern im Rahmen der Dossierbewertung wurde keine für Fragestellung 3 potenziell relevante RCT identifiziert.

Die vom pU für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 vorgelegte Studie EV-302 / KN-A39 ist für Fragestellung 3 nicht relevant. Dies wird im Folgenden begründet.

Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist. In die Studie EV-302 / KN-A39 wurden jedoch ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine Cisplatin- oder Carboplatin-basierte Chemotherapie geeignet ist. Entsprechend stellt eine platinbasierte Chemotherapie die Studienmedikation im Vergleichsarm dar. Somit liegen für die Beantwortung von Fragestellung 3 keine Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, liegen keine Daten vor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin. Dieses basiert in der vorliegenden Situation für die Fragestellungen 1 und 2 auf der parallelen Nutzenbewertung zu Enfortumab Vedotin (Auftrag A24-98).

Tabelle 3: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin – 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,			
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
3	für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist	Patientenindividuelle Therapie ^f unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab als Monotherapie ▪ Pembrolizumab als Monotherapie ▪ Best-Supportive-Care^g unter Berücksichtigung des PD-L1-Status und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

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.

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.

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.

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.

f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

g. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1

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