

## 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 Erdafitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.01.2025 übermittelt.

### Fragestellung

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Erdafitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach vorheriger Therapie mit einem PD-1 - oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium		
A1	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
A2	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; Zweitlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vinflunin<sup>c, d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Docetaxel<sup>c, d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Paclitaxel<sup>c, d</sup></li> </ul>
B	und nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist; Drittlinienbehandlung	Enfortumab Vedotin
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen, Abweichungen sind gesondert zu begründen.                      c. Gemäß G-BA kann der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.                      d. In den aktuellen Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, für welche eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist, nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor die Wirkstoffe Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen. Der Wirkstoff Vinflunin ist zugelassen nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirkstoffe Paclitaxel und Docetaxel sind im benannten Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel für die Patientengruppe A2) eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für die Patientengruppe A2) im benannten Anwendungsgebiet ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es gemäß G-BA sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 3; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht. Er benennt stattdessen als zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, der Art der Vortherapie und der Eignung für eine cisplatinbasierte Therapie, unter der Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin, Vinflunin, Docetaxel, Paclitaxel und Enfortumab Vedotin. Der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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.

## **Ergebnisse**

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz: Studie THOR***

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie mit 2 Kohorten zum Vergleich von Erdafitinib mit einer Chemotherapie (Vinflunin oder Docetaxel) (Kohorte 1) bzw. Pembrolizumab (Kohorte 2). In Kohorte 1 wurden Patientinnen und Patienten untersucht, die 1 oder 2 vorherige systemische Therapien – darunter mindestens 1 Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor – erhalten haben. Kohorte 2 untersuchte Patientinnen und Patienten, deren vorherige systemische Therapie keinen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor umfasste (Kohorte 2). Kohorte 2 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da sie aufgrund der fehlenden PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Vorbehandlung nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Erdafitinib umfasst ist. Kohorte 2 wird daher im Folgenden nicht näher beschrieben.

Die Patientenpopulation der Kohorte 1 der Studie THOR umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem oder inoperablem Urothelkarzinom und bestimmten FGFR-Veränderungen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von  $\leq 2$  und eine Krankheitsprogression nach 1 oder 2 vorherigen Therapien aufweisen, davon mindestens 1 vorherige Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor. Die Therapie mit dem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor konnte neo-adjuvant, adjuvant oder im metastasierten Stadium erfolgt sein.

Insgesamt wurden 266 Patientinnen und Patienten in Kohorte 1 im Verhältnis 1:1 auf die 2 Behandlungsarme Erdafitinib (N = 136) oder Chemotherapie (N = 130) randomisiert. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre

Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

***Keine geeigneten Daten zum Vergleich von Erdafitinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie***

Für die Patientinnen und Patienten aus der Studie THOR, die den Fragestellungen A1 und B entsprechen, liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Erdafitinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor, da eine Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (Fragestellung A1) bzw. eine Therapie mit Enfortumab Vedotin (Fragestellung B) in der Studie THOR als Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung standen.

Die im Vergleichsarm der Studie THOR eingesetzten Wirkstoffe Vinflunin und Docetaxel stellen neben Paclitaxel die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulation der Fragestellung A2 dar. Es ist jedoch unklar, ob bzw. wie viele Patientinnen und Patienten der Studie THOR von Fragestellung A2 umfasst sind.

***Vom pU vorgelegte Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant***

Der pU sieht ebenfalls nicht alle Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 der Studie THOR als für die Nutzenbewertung geeignet an. Mit dem Ziel eine für die Nutzenbewertung relevante Population zu bilden, legt der pU im Dossier Daten für eine Teilpopulation vor, die er als „Analysepopulation“ bezeichnet. Zur Bildung dieser Population schließt der pU 15 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 79 im Vergleichsarm unter Anwendung der nachfolgenden Kriterien aus der Kohorte 1 aus:

- 1) Patientinnen und Patienten, die eine Vortherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor nicht im inoperablen oder metastasierten (sondern im neoadjuvanten oder adjuvanten) Stadium erhalten hatten, da diese vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Erdafitinib nicht umfasst sind
- 2) Patientinnen und Patienten, die zuvor keine platinbasierte Therapie erhalten haben und für die eine Therapie mit Cisplatin geeignet wäre
- 3) aus der Vergleichsgruppe: Patientinnen und Patienten mit vorheriger platinhaltiger Therapie, die in der Studie THOR Docetaxel erhalten haben. Der pU begründet dies mit der im Gegensatz zu Vinflunin fehlenden Zulassung von Docetaxel nach vorheriger platinhaltiger Therapie.

Insgesamt betrachtet der pU von den 136 vs. 130 Patientinnen und Patienten (Erdafitinib vs. Chemotherapie) der Kohorte 1 somit 121 vs. 51 Patientinnen und Patienten. Das Vorgehen des pU zur Bildung der Analysepopulation ist nicht sachgerecht. Der pU schließt durch die Anwendung des Kriteriums 3) nur in der Vergleichsgruppe Patientinnen und Patienten für die Bildung der Analysepopulation aus. Dadurch ist die durch die Randomisierung angestrebte

Strukturgleichheit der zu vergleichenden Studienarme gebrochen. Insgesamt wurden von der Auswertung etwa 5-mal so viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wie im Interventionsarm ausgeschlossen. Unabhängig davon, dass das Vorgehen des pU zur Bildung der Analysepopulation inadäquat war, bildet die Analysepopulation keine der in den 3 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung definierten Patientenpopulationen ab.

### ***Bewertung der vorgelegten Evidenz***

In der vom pU identifizierten und zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie THOR entspricht die Behandlung der Patientinnen und Patienten zu weiten Teilen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der genaue Anteil von Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden, kann anhand der vorgelegten Daten nicht bestimmt werden. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU zur Bildung der Analysepopulation nicht sachgerecht. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten zur Studie THOR daher nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Erdafitinib.

Tabelle 3: Erdafitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach vorheriger Therapie mit einem PD-1 - oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium			
A1	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	Zusatznutzen nicht belegt
A2	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; Zweitlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vinflunin<sup>c, d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Docetaxel<sup>c, d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Paclitaxel<sup>c, d</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
B	und nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist; Drittlinienbehandlung	Enfortumab Vedotin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen, Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>c. Gemäß G-BA kann der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>d. In den aktuellen Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, für welche eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist, nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor die Wirkstoffe Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen. Der Wirkstoff Vinflunin ist zugelassen nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirkstoffe Paclitaxel und Docetaxel sind im benannten Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel für die Patientengruppe A2) eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für die Patientengruppe A2) im benannten Anwendungsgebiet ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es gemäß G-BA sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 3; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.