

2 Nutzenbewertung

2.1 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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.05.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen Programmed Death Receptor-1 (PD-1)- oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)-Inhibitor erhalten haben.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ^b , die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist	Vinflunin Monotherapie oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
2	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ^b , die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist	BSC ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst sind, deren lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom inoperabel ist.
c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-(L)1: Programmed Death Receptor (Ligand)-1

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie geeignet ist

- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, indem er das Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin unabhängig davon betrachtet, ob für die Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie geeignet ist. Zudem benennt der pU abweichend von der Festlegung des G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU begründet die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA damit, dass die Empfehlungen der Leitlinien sowie der Versorgungskontext in Deutschland nicht ausreichend berücksichtigt würden. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist insgesamt nicht ausreichend. Die Bewertung wird daher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Abweichung des pU hat für die vorliegende Dossierbewertung keine Konsequenz, da in den Einschlusskriterien zur Studienselektion in Modul 4 A die zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA benannt sind und der pU in seinem Dossier Auswertungen zu Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorlegt (Vinflunin-Teilpopulation).

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.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie geeignet ist

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für Fragestellung 1 besteht aus der Studie EV-301. Die Studie EV-301 ist eine multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Enfortumab Vedotin mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel jeweils als Monotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom eingeschlossen, die mit einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor für die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorbehandelt waren.

In die Studie wurden 608 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die entsprechend den Einschlusskriterien eine Monotherapie mit Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel geeignet sein sollte. Dabei bestimmte die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt vor der Randomisierung, welche Therapieoption die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient bei einer Zuteilung zum Kontrollarm erhalten sollte. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert dem Interventionsarm (n = 301) oder dem Kontrollarm (n = 307) zugeteilt.

Paclitaxel und Docetaxel sind nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher ist nur die Teilpopulation der 73 (Enfortumab Vedotin) vs. 78 (Vinflunin) Patientinnen und Patienten

für die Nutzenbewertung relevant, für die Vinflunin vor Zuteilung zum Kontrollarm als Therapie gewählt worden war.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation, wobei eine mögliche 3. Dosisanpassung von Enfortumab Vedotin auf 0,50 mg/kg im Studienprotokoll nicht als Option genannt wird. Ebenso ist eine Begleitbehandlung mit Laxantien und diätetischen Maßnahmen inklusive oraler Hydratation als Obstipationsprophylaxe, die gemäß Fachinformation in den ersten 5 bis 7 Tagen nach jeder Anwendung mit Vinflunin empfohlen wird, gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen.

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte bis zum Eintreten von mindestens einem der folgenden Abbruchkriterien erfolgen: Krankheitsprogression, Beginn einer neuen Krebstherapie, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes, Tod oder inakzeptable Toxizität.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben, patientenrelevante sekundäre Endpunkte beinhalten Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Relevante Teilpopulation und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Studie EV-301 ist eine Multikomparatorstudie, in der die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt vor Randomisierung patientenindividuell festgelegt hat, welche Chemotherapie im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm verabreicht werden sollte. Dabei standen Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin zur Auswahl.

Da Paclitaxel und Docetaxel keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation ausschließlich die Patientinnen und Patienten aus dem Enfortumab Vedotin- bzw. Kontrollarm, die bei Zuteilung zum Kontrollarm Vinflunin erhalten sollten. Der pU legt dafür Ergebnisse aus Zusatzanalysen zu allen Endpunkten im Anhang seines Dossiers vor. Dies ist sachgerecht und führt dazu, dass die relevante Teilpopulation 73 der 301 randomisierten Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 78 der 307 randomisierten Patientinnen und Patienten des Kontrollarms umfasst.

Die vom pU gebildete Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen (Vinflunin-Teilpopulation).

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EV-301 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) wird als niedrig eingestuft. Bei allen weiteren Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, und Schmerzen

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, und Schmerzen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Verstopfung

Für den Endpunkt Verstopfung liegen keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Enfortumab Vedotin mit Vinflunin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus und körperliche Funktion

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

Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion

Für die Endpunkte Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings gibt es jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich daraus jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin. Allerdings gibt es jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Lebermetastasen. Bei Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ergibt sich daraus jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Periphere Neuropathie (UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin. Allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Hyperglykämie (schwere UEs)

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

Verstopfung

Für den Endpunkt Verstopfung liegen keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Enfortumab Vedotin mit Vinflunin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Neutropenie und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs)

Für die Endpunkte Neutropenie und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Augenerkrankungen, Diarrhö, Bindehautentzündung und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (jeweils UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Augenerkrankungen, Diarrhö, Bindehautentzündung und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (jeweils UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Für Fragestellung 1 zeigen sich in der Gesamtschau in der Vinflunin-Teilpopulation für Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Es liegen zudem verschiedene Subgruppeneffekte für die Merkmale Alter und Lebermetastasen vor, wobei jedoch unklar ist, inwieweit sich die verschiedenen Subgruppen überschneiden. Daher erfolgt die Ableitung eines Zusatznutzens nicht getrennt nach Subgruppen.

Für die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ausschließlich positive Effekte von Enfortumab Vedotin, mehrheitlich mit geringem Ausmaß. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigen sich in diesen Endpunktkategorien weitere Vorteile unterschiedlichen Ausmaßes. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere

Nebenwirkungen gibt es für die Gesamtrate der schweren UEs und SUEs jeweils einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von beträchtlichem bzw. erheblichem Ausmaß für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen. Zudem zeigen sich für mehrere schwerwiegende / schwere spezifische Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden von geringen bzw. nicht quantifizierbarem Ausmaß für die Vinflunin-Teilpopulation.

Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, für schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit nicht quantifizierbarem Ausmaß sowie für mehrere nicht schwerwiegende / nicht schwere mit beträchtlichem Ausmaß.

Die beobachteten Effekte für die Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich 30 Tage).

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin.

Für Fragestellung 2 legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Enfortumab Vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ^b , die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist	Vinflunin Monotherapie oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^c
2	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ^b , die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist	BSC ^d	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Es wird davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst sind, deren lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom inoperabel ist.
 c. In die Studie EV-301 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.
 d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-(L)1: Programmed Death Receptor (Ligand)-1

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