



IQWiG-Berichte – Nr. 1415

Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-61
Version: 1.0
Stand: 29.08.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.05.2022

Interne Auftragsnummer

A22-61

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ivona Djuric
- Erika Baumbach
- Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Dominik Schierbaum
- Christoph Schürmann
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Enfortumab Vedotin, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT03474107

Keywords

Enfortumab Vedotin, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT03474107

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie geeignet ist	13
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	14
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	27
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	27
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	30
2.3.2.3 Ergebnisse	32
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	39
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	43
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	49
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist	51
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	51
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	52
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	52
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	52
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	54
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	54
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	54
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	54

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	54
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	61
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	61
3.2.1	Behandlungsdauer	62
3.2.2	Verbrauch	62
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	63
3.2.6	Versorgungsanteile	63
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	64
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	64
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	65
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
5	Literatur	69
Anhang A	Suchstrategien	73
Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten.....	74
B.1	Mortalität.....	74
B.2	Morbidität.....	75
B.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	79
B.4	Nebenwirkungen	82
B.5	Subgruppenanalysen.....	89
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	96
Anhang D	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin.....	3
Tabelle 3: Enfortumab Vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin.....	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin	17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin	21
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin.....	22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin	24
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin, 2. Datenschnitt 30.07.2021	25
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin.....	26
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin.....	28
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin	31
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin	33
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin	40
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin.....	45
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin	50
Tabelle 19: Enfortumab Vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	53
Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage von Beschlüssen und klinischen Studien	55
Tabelle 21: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage einer Versorgungsdatenanalyse.....	56
Tabelle 22: Enfortumab Vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	64

Tabelle 23: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	65
Tabelle 24: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	66
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin, 2. Datenschnitt 30.07.2021	97
Tabelle 26: Häufige SUEs– RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin, 2. Datenschnitt 30.07.2021	99
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin, 2. Datenschnitt 30.07.2021	100
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin, 2. Datenschnitt 30.07.2021	101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt 30.07.2021	74
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	75
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	75
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	76
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	76
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	77
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	77
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	78
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	78
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	79
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	79
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	80
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	80
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	81
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020	81
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) – 2. Datenschnitt 30.07.2021	82
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – 2. Datenschnitt 30.07.2021	82
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – 2. Datenschnitt 30.07.2021	83

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – 2. Datenschnitt 30.07.2021	83
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (SMQ, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021	84
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hyperglykämie (PT, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021	84
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021	85
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt febrile Neutropenie (PT, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021	85
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021	86
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021	86
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Bindehautentzündung (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021	87
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021	87
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021	88
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter < 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020	89
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter ≥ 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020	89
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter < 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020	90
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter ≥ 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020	90
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter < 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020	91
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter ≥ 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020	91
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ- C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter < 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020	92

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter ≥ 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020	92
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Lebermetastasen nein – 2. Datenschnitt 30.07.2021	93
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Lebermetastasen ja – 2. Datenschnitt 30.07.2021	93
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Lebermetastasen nein – 2. Datenschnitt 30.07.2021	94
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Lebermetastasen ja – 2. Datenschnitt 30.07.2021	94
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (SMQ, UEs), Alter ≥ 65 Jahre – 2. Datenschnitt 30.07.2021	95
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (SMQ, UEs), Alter < 65 Jahre – 2. Datenschnitt 30.07.2021	95

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody-Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
BOR	Best Overall Response
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-1	Programmed Death Receptor-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs 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 25.05.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 Studienselktion 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.

2.2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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 [3-5] sowie der Versorgungskontext in Deutschland nicht ausreichend berücksichtigt würden. Um die Versorgungsrealität in Deutschland darzustellen, zieht der pU Daten einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten in Deutschland im Rahmen der vom pU durchgeführten Studie EVOLVE heran [6].

Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist insgesamt nicht ausreichend. Dies wird wie folgt erläutert:

Die deutsche S3-Leitlinie [4] gibt keine konkrete Empfehlung für Patientinnen und Patienten, die bereits eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben. In internationalen Leitlinien [3,5] werden vornehmlich Vinflunin und die Taxane (Paclitaxel und Docetaxel) als mögliche Therapieoptionen genannt. Die Taxane sind jedoch im Gegensatz zu Vinflunin zur Behandlung des Urothelkarzinom nicht zugelassen.

Die vom pU vorgelegten Daten aus dem Versorgungsalltag in Deutschland sind aufgrund der geringen Stichprobengröße (N = 23) wenig aussagekräftig. Zudem führt der pU selbst an, dass weitere Wirkstoffe (u. a. Doxorubicin und Methotrexat) aus der von ihm benannten Vergleichstherapie in der Studie EVOLVE nur selten eingesetzt worden seien. Die Begründung des pU, die Vergleichstherapie um die Wirkstoffe Doxorubicin, Methotrexat, Vinblastin, Paclitaxel und Docetaxel basierend auf einer nicht ausreichend beachteten Versorgungsrealität zu erweitern, ist anhand der vom pU vorgelegten Daten nicht nachvollziehbar. Ebenso wie die Taxane (Paclitaxel und Docetaxel) ist auch Vinblastin unabhängig von der Therapielinie nicht zur Behandlung des Urothelkarzinoms zugelassen.

Die vorliegende Bewertung wird dementsprechend gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Abweichung des pU hat für die vorliegende Dossierbewertung keine Konsequenz, da in den Einschlusskriterien zur Studienelektion 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, siehe Abschnitt 2.3.1.2).

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.

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

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Enfortumab Vedotin (Stand zum 05.04.2022)

- bibliografische Recherche zu Enfortumab Vedotin (letzte Suche am 05.04.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Enfortumab Vedotin (letzte Suche am 05.04.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Enfortumab Vedotin (letzte Suche am 05.04.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Enfortumab Vedotin (letzte Suche am 15.06.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein)	Registereinträge ^c (ja / nein)	Publikation (ja / nein)
EV-301	ja	ja	nein	ja [7,8]	ja [9,10]	ja [11]

a. In der Studie EV-301 standen die Therapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl. Die für die Dossierbewertung relevante Option ist Vinflunin.
 b. Studie, für die der pU Sponsor war.
 c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie EV-301 herangezogen. Dabei wird eine Teilpopulation betrachtet, da in der Studie auch die Gabe von über die zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehenden Therapien möglich war (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Abweichend davon betrachtet der pU in seinem Dossier die gesamte Population der Studie EV-301 und stellt die Ergebnisse der Teilpopulation ergänzend in Anhang 4-G3 seines Dossiers dar.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Studien- und Interventionscharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
EV-301	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorheriger platinhaltigen Therapie^c ▪ Krankheitsprogression oder Rezidiv während oder nach der Behandlung mit einem PD-(L)1-Inhibitor im fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Enfortumab Vedotin (N = 301) Chemotherapie ^d (N = 307) davon relevante Teilpopulation ^e : Enfortumab Vedotin (n = 73) Vinflunin (n = 78)	Screening: 28 Tage Behandlung ^f : bis Krankheitsprogression, Beginn einer neuen Krebstherapie, Toxizität, Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten, Lost to Follow-up oder Tod Beobachtung ^g : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligung oder Studienende	158 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Portugal, Russland, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten von Amerika 06/2018–laufend 1. Datenschnitt: 15.07.2020 ^h 2. Datenschnitt: 30.07.2021 ⁱ	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. In der Studie EV-301 standen die Therapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl. Die für die Dossierbewertung relevante Option ist Vinflunin.</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Behandlung mit Cisplatin oder Carboplatin im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach neoadjuvanter oder adjuvanter Platintherapie konnten auch eingeschlossen werden.</p> <p>d. Docetaxel oder Vinflunin oder Paclitaxel, nach Entscheidung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes vor der Randomisierung. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die Vinflunin erhalten sollten, war auf 35 % begrenzt.</p> <p>e. Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung Vinflunin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde. Patientinnen und Patienten, für die Docetaxel oder Paclitaxel gewählt worden war, werden im Folgenden nicht mehr betrachtet.</p> <p>f. Mit Amendment 3 des Studienprotokolls vom 14.09.2020 konnten Patientinnen und Patienten im Kontrollarm im Falle eines statistisch signifikanten Effekts in der primären Analyse des Gesamtüberlebens (1. Datenschnitt 15.07.2020) zu Enfortumab Vedotin wechseln (Cross-over Extension). Dies kam für Patientinnen und Patienten infrage, die entweder noch unter Studienbehandlung waren, oder diese aufgrund von Intoleranz, UEs oder Krankheitsprogression abgebrochen haben, noch keine neue systemische Krebsbehandlung begonnen haben und weiterhin an der Follow-Up-Phase der Studie teilnahmen.</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. Eine Interimsanalyse war nach 285 Todesereignissen (65 % der 439 geschätzten Todesereignisse; Amendment 2, 11.12.2019) geplant und wurde aufgrund des Überschreitens der Wirksamkeitsgrenze für das Gesamtüberleben nach 299 tatsächlichen Todesereignisse zum 15.07.2020 durchgeführt. Das IDMC hat den Stopp der Studie für die Wirksamkeitsendpunkte empfohlen und diese Analyse wurde als primäre Analyse für das Gesamtüberleben durchgeführt.</p> <p>i. Ursprünglich geplanter primärer Datenschnitt für die finale Analyse des Gesamtüberlebens nach 439 Todesereignissen von der Schweizer Zulassungsbehörde angefordert und auch der EMA vorgelegt. Zu diesem Datenschnitt liegen nur Daten zum Gesamtüberleben, dem PFS1 und der Sicherheit vor.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency; IDMC: Independent Data Monitoring Center; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; PD-(L)1: Programmed Death Receptor (Ligand)-1; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin

Studie	Intervention	Vergleich ^a
EV-301	Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg KG ^b i. v., an Tag 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus	Vinflunin 320 mg/m ² i. v. ^c , an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus
<p>Therapieanpassung bei Bedarf Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung möglich^d</p>		
<p>Vorbehandlung <u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) und 1 PD-1- oder PD-L1-Inhibitor <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfortumab Vedotin oder andere MMAE-basierte ADCs ▪ Vorbehandlungen mit allen im Vergleichsarm möglichen Chemotherapien (Docetaxel, Vinflunin und Paclitaxel) ▪ > 1 Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, einschließlich adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie mit Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende ▪ nicht abgeschlossene Behandlung mit Chemotherapie, Biologika, Immuntherapien oder anderen Prüfpräparaten ≤ 2 Wochen vor 1. Dosis der Studienmedikation ▪ Bestrahlung oder große chirurgische Intervention ≤ 4 Wochen vor 1. Dosis der Studienmedikation 		
<p>Begleitbehandlung <u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapie oder Krebstherapie (ausgenommen endokrine Therapie zur adjuvanten Behandlung von Brustkrebs oder Wirkstoffe zur Behandlung von Knochenmetastasen) ▪ Bestrahlung (Ausnahme bei symptomatischen singulären Läsionen oder an den Knochen, nach Rücksprache mit dem Sponsor) 		
<p>a. In der Studie EV-301 standen die Therapien Vinflunin, Paclitaxel und Docitaxel zur Auswahl. Die für die Dossierbewertung relevante Option ist Vinflunin. b. Patientinnen und Patienten mit Körpergewicht ≥ 100 kg wurde eine Maximaldosis von 125 mg verabreicht. Die Dosis wurde für alle Patientinnen und Patienten am Tag 1 jedes Zyklus Neuberechnet. c. Empfohlene Dosis für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre. Abweichende Dosis für folgende Patientengruppen: ▫ 280 mg/m² für Patientinnen und Patienten 75 bis < 80 Jahre alt, mit moderater Nierenfunktionsstörung (40 ml/min ≤ CrCl ≤ 60 ml/min), mit ECOG-PS 1 und / oder mit einer vorherigen Bestrahlung des Beckenbereichs ▫ 250 mg/m² für Patientinnen und Patienten ≥ 80 Jahre alt, leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Grad A) und / oder Nierenfunktionsstörung (30 ml/min ≤ CrCl < 40 ml/min) d. Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in den Fachinformationen vorgenommen.</p> <p>ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; CrCl: creatinine clearance; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; MMAE: Monomethyl Auristatin E; PD-(L)1: Programmed Death Receptor (Ligand) 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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. Die platinbasierte Chemotherapie durfte im neoadjuvanten oder im adjuvanten Setting gegeben worden sein, wenn eine Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende auftrat. Alle Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

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 Prüferin bzw. der Prüfer vor der Randomisierung, welche Therapieoption die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient bei einer Zuteilung zum Kontrollarm erhalten sollte. Vinflunin war dabei nur in den Ländern als Therapieoption vorgesehen, in denen es auch für die Behandlung des Urothelkarzinoms zugelassen ist. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert dem Enfortumab Vedotin-Arm (n = 301) oder dem Kontrollarm (n = 307) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren Region (Westeuropa vs. Vereinigte Staaten vs. Rest der Welt), ECOG-PS (0 vs. 1) und das Vorliegen von Lebermetastasen zu Baseline (ja vs. nein).

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 (siehe Abschnitt „Relevante Teilpopulation und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [12,13], 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 (siehe Abschnitt 2.3.2.1).

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. Ein Wechsel von der Behandlung des Kontrollarms zum Enfortumab Vedotin-Arm (Treatment-Switching) war durch das Studienprotokoll zunächst ausgeschlossen. Nach Durchführung des 1. Datenschnitts (15.07.2020) wurde den Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm gemäß Amendment 3 des Studienprotokolls vom 14.09.2020 jedoch ein Treatment-Switching in den Enfortumab Vedotin-Arm ermöglicht. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (30.07.2021) sind in der relevanten Teilpopulation insgesamt 4 (5,1 %) Patientinnen und Patienten von einer Therapie mit Vinflunin auf eine Therapie mit Enfortumab Vedotin gewechselt. Es wird davon ausgegangen, dass dies aufgrund

des geringen Anteils an betroffenen Patientinnen und Patienten keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

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 Prüfer:in festgelegt hat, welche Chemotherapie im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm verabreicht werden sollte. Dabei standen Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin zur Auswahl. Vinflunin war nur in den Ländern als Therapieoption vorgesehen, in denen es auch für die Behandlung des Urothelkarzinoms zugelassen ist.

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 zu allen Endpunkten ergänzend in Anhang 4-G3 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. Studien zu Enfortumab Vedotin im Vergleich zu den weiteren vom G-BA festgelegten Therapieoptionen wurden nicht identifiziert (siehe Abschnitt 2.3.1).

Die vom pU gebildete Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen (Vinflunin-Teilpopulation). Zur Verwendung eines erhöhten Signifikanzniveaus bei der Teilpopulation siehe Abschnitt 2.3.2.1.

Datenschnitte

Die Studie EV-301 ist eine laufende Studie (Beginn Juni 2018), deren Rekrutierung abgeschlossen ist. Es liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt: 15.07.2020 – prädefinierte Interimsanalyse geplant nach 285 Todesereignissen (etwa 65 % der geschätzten Todesereignisse) und als primäre Analyse durchgeführt. Zu diesem Datenschnitt liegen Analysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) vor.
- 2. Datenschnitt: 30.07.2021 – ursprünglich geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben nach 439 Todesereignissen, durchgeführt auf Anforderung der Schweizer Zulassungsbehörde. Zu diesem Datenschnitt liegen Analysen zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen vor.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ergebnisse des 1. Datenschnitts und für das Gesamtüberleben und die Endpunkte der Nebenwirkungen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen, da diese die jeweils längsten verfügbaren Beobachtungszeiträume abdecken.

Für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU keine Analysen zum 2. Datenschnitt vor und begründet dies im Dossier auch nicht. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.

Zwar sollte laut Studienbericht auf Empfehlung des Independent Data Monitoring Center die Studie für die Wirksamkeitsendpunkte nach dem 1. Datenschnitt (15.07.2020) beendet werden. Jedoch ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen, dass die Erhebung für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach dem 1. Datenschnitt tatsächlich eingestellt wurde. Somit hätten – entsprechend der Dossievorlage – für den 2. Datenschnitt Auswertungen für alle Endpunkte durchgeführt und für die Nutzenbewertung vorgelegt werden müssen. Die Auswertungen zum 1. Datenschnitt werden aus den folgenden Gründen trotzdem als verwertbar erachtet: Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts war die Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht mehr unter Behandlung (Therapieabbrüche: 57 [78 %] vs. 68 [87 %] Patientinnen und Patienten im Enfortumab Vedotin- vs. Vinflunin-Arm, siehe Tabelle 9). Die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten zudem maximal 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation beobachtet werden, sodass davon auszugehen ist, dass für die meisten Patientinnen und Patienten, die die Therapie vor dem 1. Datenschnitt abbrachen, alle erhobenen Daten zu diesen Endpunkten zum 1. Datenschnitt vorlagen. Darüber hinaus ist ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des EQ-5D bereits zum 1. Datenschnitt zu verzeichnen. Es wird deshalb nicht davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Betrachtung des 2. Datenschnittes in relevantem Umfang ändern würden.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
 Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
EV-301	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende
Morbidität	
Symptome (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zu 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher nur Daten für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Enfortumab Vedotin N ^a = 73	Vinflunin N ^a = 78
EV-301		
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (11)	68 (10)
Geschlecht [w / m], %	19 / 81	18 / 82
Abstammung, n (%)		
weiß	52 (71)	51 (65)
asiatisch	1 (1)	0 (0)
unbekannt	20 (27)	27 (35)
Region, n (%)		
Westeuropa	67 (92)	74 (95)
Vereinigte Staaten	0 (0)	0 (0)
Rest der Welt	6 (8)	4 (5)
ECOG-PS, n (%)		
0	25 (34)	25 (32)
1	48 (66)	53 (68)
Lebermetastasen, n (%)		
ja	27 (37)	28 (36)
nein	46 (63)	50 (64)
viszerale Metastasen, n (%)		
ja	60 (82)	64 (82)
nein	13 (18)	14 (18)
primärer Krankheitsursprung, n (%)		
oberer Trakt	17 (23)	22 (28)
Blase / andere	56 (77)	56 (72)
gegenwärtiges Krankheitsausmaß, n (%)		
metastasiert	70 (96)	73 (94)
lokal fortgeschritten	3 (4)	5 (6)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)		
1	12 (16) ^b	11 (14) ^b
2	55 (75)	58 (74)
≥ 3	6 (8)	9 (12)
Therapieabbruch 1. Datenschnitt 15.07.2020, n (%) ^c	57 (78)	68 (87)
Studienabbruch 1. Datenschnitt 15.07.2020, n (%) ^d	32 (44)	45 (58)
Therapieabbruch 2. Datenschnitt 30.07.2021, n (%) ^e	69 (95)	75 (96)
Studienabbruch 2. Datenschnitt 30.07.2021, n (%) ^f	50 (69)	64 (82)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Enfortumab Vedotin N ^a = 73	Vinflunin N ^a = 78
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. b. Patientinnen und Patienten mit nur einer vorherigen Therapielinie erhielten im Rahmen einer klinischen Studie eine Kombinationstherapie aus einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor. c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (51 % vs. 55 %), UEs (21 % vs. 17 %), Rückzug der Einwilligung (4 % vs. 6 %). d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (41 % vs. 53 %), Rückzug der Einwilligung (3 % vs. 4 %). e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (62 % vs. 62 %), UEs (25 % vs. 18 %), Rückzug der Einwilligung (4 % vs. 6 %). f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (66 % vs. 77 %), Rückzug der Einwilligung (3 % vs. 4 %). ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-(L)1: Programmed Death Receptor (Ligand) 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen in der Vinflunin-Teilpopulation der Studie EV-301 sind vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren vorwiegend weiß und im Mittel 67 Jahre alt. Der Männeranteil war in beiden Studienarmen höher (ca. 81 %) als der Frauenanteil (ca. 19 %). Entsprechend den Einschlusskriterien hatten alle Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss bereits mindestens 1 platinbasierte Chemotherapie und einen PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitor zur Behandlung des Urothelkarzinoms erhalten, davon waren ca. 10 % mit 3 oder mehr Therapien vorbehandelt. Mehr als 90 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren bei Studieneinschluss im metastasierten Stadium der Erkrankung und ca. 37 % hatten Lebermetastasen.

Zu beiden Datenschnitten gab es Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Therapie- und Studienabbruch, wobei sich im Vinflunin-Arm jeweils höhere Abbruchraten zeigten.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Enfortumab Vedotin N ^a = 73	Vinflunin N ^a = 78
EV-301		
Behandlungsdauer, 1. Datenschnitt 15.07.2020 [Monate] ^b	n = 71	n = 75
Median [Min; Max]	5,4 [0,5; 14,1]	3,9 [0,2; 13,9]
Mittelwert (SD)	5,3 (3,6)	4,6 (3,4)
Behandlungsdauer, 2. Datenschnitt 30.07.2021 [Monate] ^b		
Median [Min; Max]	5,4 [0,5; 25,7]	3,9 [0,2; 26,4]
Mittelwert (SD)	6,6 (6,1)	5,4 (5,3)
Beobachtungsdauer [Monate] ^b	n = 73	n = 78
Gesamtüberleben, 2. Datenschnitt 30.07.2021		
Median [Min; Max] ^c	12,3 [0,5; 29,5]	8,7 [0,1; 31,9]
Mittelwert (SD) ^c	12,7 (8,6)	11,1 (8,3)
Morbidität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), 1. Datenschnitt 15.07.2020	n = 73	n = 78
Median [Min; Max]	5,7 [0,0; 15,1]	4,2 [0,0; 14,0]
Mittelwert (SD)	5,4 (3,7)	4,6 (3,6)
Nebenwirkungen, 2. Datenschnitt 30.07.2021	n = 71	n = 75
Median [Min; Max]	6,1 [1,0; 25,9]	4,4 [1,0; 26,4]
Mittelwert (SD)	7,2 (6,0)	6,2 (5,9)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten b. eigene Umrechnung aus Angaben in Tagen c. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer zu beiden Datenschnitten war für den Interventionsarm mit 5,4 Monaten länger als im Kontrollarm mit 3,9 Monaten.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 12,3 Monate und im Kontrollarm 8,7 Monate. Für die Endpunkte der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (siehe Tabelle 8), sind die Beobachtungszeiten demgegenüber deutlich verkürzt. Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit unter Behandlung (zuzüglich 30 Tage) treffen, die in beiden Behandlungsarmen im Median circa die Hälfte der jeweiligen medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben umfasst (Tabelle 10). Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin, 2. Datenschnitt 30.07.2021

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 73	Vinflunin N = 78
EV-301		
Gesamt ^a	29 (39,7)	35 (44,9)
Radiotherapie	5 (6,8)	8 (10,3)
Paclitaxel	4 (5,5)	9 (11,5)
Vinflunin	8 (11,0)	0 (0)
Enfortumab Vedotin	0 (0)	5 (6,4) ^b
Docetaxel	2 (2,7)	1 (1,3)
Pembrolizumab	1 (1,4)	2 (2,6)
Abemaciclib	1 (1,4)	1 (1,3)
Carboplatin + Gemcitabin	1 (1,4)	1 (1,3)
Cisplatin	2 (2,7)	0 (0)
Cisplatin + Gemcitabin	1 (1,4)	1 (1,3)
Erdaftinib	1 (1,4)	1 (1,3)
Sacituzumab Govitecan	0 (0)	2 (2,6)
Carboplatin + Paclitaxel	0 (0)	1 (1,3)
Durvalumab	1 (1,4)	0 (0)
Gemcitabin + Paclitaxel	0 (0)	1 (1,3)
Ibrutinib	0 (0)	1 (1,3)
Pemigatinib	0 (0)	1 (1,3)
Krebsvakzine, therapeutisch	1 (1,4)	0 (0)
Alle anderen therapeutischen Produkte	1 (1,4)	0 (0)
<p>a. Patientinnen und Patienten mit mindestens einer antineoplastischen Folgetherapie; nachfolgende Angaben zu den spezifischen Therapien beziehen sich nur auf die 1. Folgetherapie.</p> <p>b. Gemäß Amendment 3 des Studienprotokolls vom 14.09.2020 nach dem 1. Datenschnitt (15.07.2020) war ein Wechsel aus dem Vinflunin-Arm zu einer Behandlung des Interventionsarms mit Enfortumab Vedotin möglich. Dies ist bis zum 2. Datenschnitt bei 4 (5,1 %) Patientinnen und Patienten erfolgt. 1 weitere Patientin bzw. 1 weiterer Patient erhielt Enfortumab Vedotin nicht im Rahmen des beschriebenen Treatment-Switchings.</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes hatten ca. 40 % der Patientinnen und Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm und ca. 45 % im Vinflunin-Arm eine Folgetherapie erhalten. Im Enfortumab Vedotin-Arm war die häufigste Folgetherapie Vinflunin gefolgt von Radiotherapie und Paclitaxel. Im Vinflunin-Arm war die häufigste Folgetherapie Paclitaxel gefolgt von

Radiotherapie und Enfortumab Vedotin. Eine Folgetherapie mit Paclitaxel war im Vinflunin-Arm doppelt so häufig wie im Enfortumab Vedotin-Arm.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
EV-301	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EV-301 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studienpopulation hinsichtlich Geschlecht, Alter, Körpergewicht und ECOG-PS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sei. Der pU zieht dafür retrospektive Auswertungen der nicht interventionellen Studie EVOLVE [6] zum Vergleich heran, die laut pU ein repräsentatives deutsches Patientenkollektiv beinhalte. Der pU gibt zudem an, dass in beiden Behandlungsarmen nahezu die Hälfte der Patientinnen und Patienten in Westeuropa lokalisiert seien und die Hälfte der Patientinnen und Patienten weißer Abstammung sei. Laut pU erkranken in Deutschland Männer etwa um ein Vierfaches häufiger an einem Urothelkarzinom als Frauen. Dies spiegele sich in den Charakteristika der Studienpopulation wider. Insgesamt sieht der pU die aus der Studie EV-301 gewonnenen Ergebnisse grundsätzlich als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar an.

Die Angaben des pU beziehen sich allerdings auf die Gesamtpopulation der Studie EV-301. Für die Vinflunin-Teilpopulation legt der pU keine Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - periphere Neuropathie (standardisierte medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]-Abfrage [SMQ], UE)
 - Hyperglykämie (bevorzugter Begriff [PT], schwere UEs)
 - Verstopfung
 - Neutropenie (PT, schwere UEs)
 - febrile Neutropenie (PT, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UE ^{s,a}	Abbruch wegen UEs	periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	Hyperglykämien (PT, schwere UE ^{s,d})	Verstopfung	Neutropenie ^b	Weitere spezifische UE ^{s,c}
EV-301	ja	ja ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja

a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 b. operationalisiert als Neutropenie (PT, schwere UEs) und febrile Neutropenie (PT, schwere UEs)
 c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Augenerkrankungen (SOC, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Bindehautentzündung (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)
 d. gilt nicht für die Symptomskala Verstopfung, für die keine verwertbaren Daten vorliegen; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext
 e. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse;
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Responsekriterien für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D VAS

Der pU legt in seinem Dossier für die VAS des EQ-5D Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite 0 bis 100). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [14] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für die Nutzenbewertung wird daher die Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) herangezogen.

Für den EORTC QLQ-C30 legt der pU Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten wird als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Begründung siehe [15]).

Anmerkungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

Gesamtraten SUEs und schwere UEs

Neben Auswertungen zu den Gesamtraten der SUEs und schweren UEs legt der pU im Dossier zusätzlich nicht präspezifizierte Auswertungen unter Ausschluss von Systemorganklassen (SOC) und PTs vor, die aus seiner Sicht auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Auswahl des pU enthält jedoch auch Ereignisse, die nicht eindeutig auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind (z. B. Hämaturie [PT]). Für die Nutzenbewertung werden daher die präspezifizierten Auswertungen herangezogen.

Verstopfung

Gemäß Fachinformation wird bei der Behandlung mit Vinflunin eine Begleitbehandlung mit Laxantien und diätetischen Maßnahmen inklusive oraler Hydratation als Obstipationsprophylaxe empfohlen. Diese soll in den ersten 5 bis 7 Tagen nach jeder Anwendung mit Vinflunin eingesetzt werden. In der Studie EV-301 war eine Obstipationsprophylaxe gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen. Laut Angaben aus dem Studienbericht nahmen zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 2/3 der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation Arzneimittel gegen Verstopfung ein. Aus den Unterlagen geht jedoch nicht hervor, ob dies im Rahmen einer Obstipationsprophylaxe oder -behandlung erfolgte. Angaben zur Teilpopulation liegen nicht vor. Es ist daher unklar, inwieweit die in der Studie aufgetretenen teils schweren Fälle von Verstopfung durch eine Prophylaxe hätten vermieden werden können. Die Ergebnisse zum UE Verstopfung sowie zur Symptomskala Verstopfung (EORTC QLQ-C30) sind daher nicht verwertbar. Es ist zudem unklar, inwieweit sich die nicht durchgeführte Prophylaxe auf andere Endpunkte auswirken.

Voraussetzungen für die Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau nicht vollständig erfüllt

Für die Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin führt der pU in Anhang 4-G3 seines Dossiers für die Ergebnisse aller Endpunkte der Vinflunin-Teilpopulation Testungen mit erhöhtem Signifikanzniveau durch. Er begründet das damit, dass mit der Betrachtung einer Teilpopulation in der Regel ein Powerverlust einhergehe. Durch die Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau könne ein nicht statistisch signifikanter Vorteil aufgrund zu geringer Power ausgeglichen werden.

Unabhängig von den statistischen Voraussetzungen müssen für eine Diskussion eines Tests des Behandlungseffekts zu einem erhöhten Signifikanzniveau vor allem klinisch-inhaltliche Voraussetzungen erfüllt sein.

Eine Voraussetzung ist die Darlegung, dass aus klinisch-inhaltlicher Sicht die Ergebnisse der nicht für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (Taxan-Teilpopulation) aus der gesamten Population der Studie EV-301 auf die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) hinreichend übertragbar sind. In Modul 3 A erläutert der pU, dass Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel ein ähnlich ausgeprägtes medianes

Gesamtüberleben aufweisen. Der pU vergleicht dafür deskriptiv die Effekte der einzelnen Wirkstoffe aus der Studie EV-301 miteinander. Außerdem stellt er die Ergebnisse einer Netzwerk-Metaanalyse der Studien EV-301, KEYNOTE-045 [16] und IMvigor211 [17] dar, bei der sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Vinflunin und den Taxanen zeigt. Der pU stellt jedoch weder eine Informationsbeschaffung für die Netzwerk-Metaanalyse dar, noch beschreibt er die Studien KEYNOTE-045 und IMvigor211 in seinem Dossier. Es ist daher unklar, ob der Studienpool für die Netzwerk-Metaanalyse vollständig ist und ob die Studien, beispielsweise bezüglich der untersuchten Studienpopulation, ausreichend ähnlich für einen Vergleich sind. Zudem gibt es keine Angaben zur Heterogenität der Ergebnisse. Auf Basis der Angaben des pU kann daher nicht hinreichend sicher eingeschätzt werden, dass die Effekte im Gesamtüberleben von Vinflunin und den Taxanen vergleichbar sind.

Darüber hinaus stellen folgende Aspekte die Übertragbarkeit infrage: grundsätzlich sind zwischen der relevanten Vinflunin-Teilpopulation und der Gesamtpopulation unterschiedliche Effekte zu beobachten. Beispielsweise zeigen sich signifikante Effekte sowohl in den Symptomskalen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö) und den Domänen (soziale Funktion) des EORTC QLQ-C30 wie auch für die Endpunkte schwere UEs und SUEs der Teilpopulation, die sich nicht in den Ergebnissen der Gesamtpopulation spiegeln. Des Weiteren können aufgrund des anderen Nebenwirkungsspektrums der Taxane im Vergleich zu Vinflunin Auswirkungen auf die Effekte bei den Endpunkten zu Morbidität und Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden [13,18,19]. Taxane zeigen ein insgesamt eher neurotoxisches Spektrum an Nebenwirkungen so wie auch Enfortumab Vedotin, während Vinflunin eher hämatotoxische Nebenwirkungen verursacht [4].

Insgesamt werden daher abweichend vom pU die Ergebnisse der Vinflunin-Teilpopulation ohne Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau und ohne Übertragung der Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	Hyperglykämien (PT, schwere UEs ^d)	Verstopfung	Neutropenie ^b	Weitere spezifische UEs ^c
EV-301	N	N	H ^{d, e, f}	H ^{d, e}	H ^{d, e}	N	N	H ^d	H ^{d, g}	H ^g	- ^h	H ^g	H ^{d, g}

a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 b. operationalisiert als Neutropenie (PT, schwere UEs) und febrile Neutropenie (PT, schwere UEs)
 c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Augenerkrankungen (SOC, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Bindehautentzündung (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)
 d. subjektiv beeinflusster Endpunkt bei fehlender Verblindung (außer spezifische UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)
 e. im Studienverlauf stark abnehmender Rücklauf von Fragebögen
 f. gilt nicht für die Symptomskala Verstopfung, für die keine verwertbaren Daten vorliegen; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung
 g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (UEs wurden nur bis 30 Tage nach Therapieabbruch beobachtet)
 h. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskalar

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und schwere UEs wird als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung und den im Studienverlauf stark sinkenden Rücklauf von Fragebögen als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (alle Endpunkte bis auf SUEs und schwere UEs) und aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (alle Endpunkte bis auf schwere UEs und SUEs) als hoch eingestuft.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Enfortumab Vedotin mit Vinflunin bei 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, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Vinflunin		Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EV-301					
Mortalität					
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt 30.07.2021)	73	12,81 [8,38; 17,18] 48 (65,8)	78	9,46 [7,85; 13,11] 60 (76,9)	0,75 [0,51; 1,09]; 0,129
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt 15.07.2020) ^c					
Fatigue	73	0,85 [0,53; 1,28] 43 (58,9)	78	0,72 [0,43; 0,99] 44 (56,4)	0,89 [0,59; 1,36]; 0,598
Übelkeit und Erbrechen	73	1,68 [0,99; n. b.] 31 (42,5)	78	1,74 [0,99; n. b.] 29 (37,2)	0,99 [0,60; 1,64]; 0,963
Schmerzen	73	2,14 [0,85; 6,21] 32 (43,8)	78	1,15 [0,53; 1,51] 38 (48,7)	0,68 [0,42; 1,08]; 0,101
Dyspnoe	73	n. e. [1,68; n. b.] 20 (27,4)	78	1,71 [0,79; 3,19] 34 (43,6)	0,51 [0,29; 0,89]; 0,014
Schlaflosigkeit	73	5,42 [1,28; 9,07] 28 (38,4)	78	1,02 [0,53; 1,77] 35 (44,9)	0,61 [0,37; 0,997]; 0,048
Appetitverlust	73	1,51 [0,79; 5,32] 34 (46,6)	78	1,08 [0,56; 1,77] 36 (46,2)	0,84 [0,52; 1,34]; 0,451
Verstopfung			keine verwertbaren Daten ^d		
Diarrhö	73	6,83 [0,79; 9,33] 29 (39,7)	78	n. e. [2,17; n. b.] 19 (24,4)	1,91 [1,07; 3,43]; 0,026
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, 1. Datenschnitt 15.07.2020) ^e	73	2,14 [0,92; 6,83] 35 (47,9)	78	1,61 [0,99; 2,14] 35 (44,9)	0,81 [0,51; 1,29]; 0,377
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt 15.07.2020) ^f					
Globaler Gesundheitsstatus	73	1,74 [0,95; 5,95] 34 (46,6)	78	0,99 [0,56; 1,77] 37 (47,4)	0,77 [0,48; 1,23]; 0,278
Körperliche Funktion	73	2,43 [1,25; 5,52] 31 (42,5)	78	1,51 [0,79; 2,73] 33 (42,3)	0,83 [0,51; 1,36]; 0,466
Rollenfunktion	73	1,28 [0,79; 2,79] 40 (54,8)	78	0,79 [0,53; 1,38] 40 (51,3)	0,83 [0,54; 1,29]; 0,421
Emotionale Funktion	73	5,95 [2,14; n. b.] 22 (30,1)	78	1,97 [0,99; 4,34] 33 (42,3)	0,59 [0,34; 1,01]; 0,051

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Vinflunin		Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Kognitive Funktion	73	5,95 [1,45; n. b.] 26 (35,6)	78	1,28 [0,76; n. b.] 32 (41,0)	0,71 [0,42; 1,19]; 0,190
Soziale Funktion	73	1,74 [0,95; 6,83] 32 (43,8)	78	0,82 [0,53; 1,51] 42 (53,8)	0,60 [0,38; 0,95]; 0,028
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt 30.07.2021)^g					
UEs (ergänzend dargestellt)	71	0,20 [0,13; 0,26] 69 (97,2)	75	0,07 [0,07; 0,13] 74 (98,7)	–
SUEs	71	8,51 [1,84; n. b.] 37 (52,1)	75	1,94 [0,56; 6,60] 49 (65,3)	0,62 [0,41; 0,96]; 0,030
schwere UEs ^h	71	2,10 [1,25; 4,93] 51 (71,8)	75	0,46 [0,30; 1,25] 58 (77,3)	0,64 [0,44; 0,93]; 0,020
Abbruch wegen UEs	71	n. e. [11,53; n. b.] 25 (35,2)	75	n. e. 20 (26,7)	1,27 [0,71; 2,29]; 0,420
periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	71	5,78 [2,89; 10,84] 36 (50,7)	75	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (18,7)	3,53 [1,90; 6,57]; < 0,001
Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^h)	71	n. e. 6 (8,5)	75	n. e. 2 (2,7)	3,18 [0,64; 15,76]; 0,135
Verstopfung			keine verwertbaren Daten ^d		
Neutropenie (PT, schwere UEs ^h)	71	n. e. 3 (4,2)	75	n. e. 11 (14,7)	0,26 [0,07; 0,93] 0,025
Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ^h)	71	n. e. 0 (0)	75	n. e. 6 (8,0)	n. b. 0,015
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	71	n. e. [7,39; n. e.] 25 (35,2)	75	n. e. 3 (4,0)	10,73 [3,24; 35,58]; < 0,001
Diarrhö (PT, UEs)	71	n. e. [2,40; n. e.] 32 (45,1)	75	n. e. 15 (20)	2,71 [1,47; 5,01]; < 0,001
Bindehautentzündung (PT, UEs)	71	n. e. 11 (15,5)	75	n. e. 2 (2,7)	6,07 [1,35; 27,40]; 0,008
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) ⁱ	71	0,95 [0,62; 1,18] 53 (74,6)	75	n. e. [12,22; n. b.] 25 (33,3)	3,40 [2,10; 5,52]; < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs ^h) ^j	71	n. e. 9 (12,7)	75	n. e. 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,002

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Vinflunin		Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, nicht stratifiziert b. p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test, nicht stratifiziert c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). d. zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1 e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). g. einschließlich der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 i. darunter die PTs „Alopezie“, „trockene Haut“, „Juckreiz“ und „Hautausschlag“ als häufigste Manifestationen j. darunter „periphere sensorische Neuropathie“ als häufigste Manifestation CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwere UEs und SUE maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 (siehe Abschnitt 2.3.3.1). 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 (siehe Abschnitt 2.3.2.4). 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 (siehe Abschnitt 2.3.2.4). 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 Behandlungsarmen. 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 (siehe Abschnitt 2.3.2.4). 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 (siehe Abschnitt 2.3.2.4). 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 (siehe Abschnitt 2.3.2.4). 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.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Lebermetastasen (ja vs. nein)

Die genannten Merkmale waren präspezifiziert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enfortumab Vedotin		Vinflunin		Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
EV-301						
Morbidität						
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt 15.07.2020)^b						
Appetitverlust						
Alter						
< 65 Jahre	26	1,91 [0,59; n. b.] 13 (50,0)	23	0,53 [0,30; 0,76] 13 (56,5)	0,37 [0,17; 0,80]	0,010
≥ 65 Jahre	47	0,89 [0,53; 2,14] 21 (44,7)	55	1,64 [0,66; n. b.] 23 (41,8)	1,22 [0,67; 2,21]	0,583
Gesamt					Interaktion:	0,018 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt 15.07.2020)^d						
Rollenfunktion						
Alter						
< 65 Jahre	26	5,42 [0,92; 6,21] 14 (53,8)	23	0,53 [0,30; 0,76] 13 (56,5)	0,35 [0,16; 0,75]	0,003
≥ 65 Jahre	47	0,85 [0,39; 1,45] 26 (55,3)	55	1,18 [0,72; 1,97] 27 (49,1)	1,29 [0,75; 2,20]	0,349
Gesamt					Interaktion:	0,006 ^c
Emotionale Funktion						
Alter						
< 65 Jahre	26	n. e. [5,52; n. b.] 6 (23,1)	23	0,76 [0,30; 2,83] 11 (47,8)	0,21 [0,08; 0,58]	0,001
≥ 65 Jahre	47	3,32 [1,05; n. b.] 16 (34,0)	55	2,23 [1,18; n. b.] 22 (40,0)	0,97 [0,51; 1,85]	0,903
Gesamt					Interaktion:	0,013 ^c
Kognitive Funktion						
Alter						
< 65 Jahre	26	8,18 [2,14; n. b.] 8 (30,8)	23	0,76 [0,33; n. b.] 10 (43,5)	0,33 [0,13; 0,83]	0,014
≥ 65 Jahre	47	1,74 [0,69; n. b.] 18 (38,3)	55	1,61 [0,79; n. b.] 22 (40,0)	1,04 [0,56; 1,94]	0,937
Gesamt					Interaktion:	0,044 ^c

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enfortumab Vedotin		Vinflunin		Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt 30.07.2021)						
SUEs						
Lebermetastasen						
ja	26	1,72 [0,62; 5,55] 19 (73,1)	25	2,79 [0,30; n. b.] 15 (60,0)	1,14 [0,58; 2,24]	0,761
nein	45	n. e. [5,45; n. b.] 18 (40,0)	50	1,71 [0,53; 6,60] 34 (68,0)	0,42 [0,24; 0,75]	0,003
Gesamt					Interaktion:	0,028 ^c
schwere UEs						
Lebermetastasen						
ja	26	1,23 [0,43; 3,42] 21 (80,8)	25	1,64 [0,30; n. b.] 16 (64,0)	1,24 [0,65; 2,38]	0,593
nein	45	3,45 [1,35; 10,05] 30 (66,7)	50	0,43 [0,26; 1,18] 42 (84,0)	0,45 [0,28; 0,71]	0,001
Gesamt					Interaktion:	0,013 ^c
periphere Neuropathie (SMQ, UEs)						
Alter						
< 65 Jahre	26	8,80 [4,40; n. e.] 12 (46,2)	22	n. e. [2,79; n. e.] 6 (27,3)	1,54 [0,58; 4,11]	0,335
≥ 65 Jahre	45	3,15 [1,87; n. e.] 24 (53,3)	53	n. e. 8 (15,1)	5,80 [2,59; 13,02]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,041 ^c
a. p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test, nicht stratifiziert						
b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).						
c. p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, nicht stratifiziert, adjustiert bezüglich Subgruppeneffekt und Wechselwirkung von Behandlung und Subgruppeneffekt						
d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).						
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion

Für die Endpunkte Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion liegt jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Lebermetastasen vor.

Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für 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.

Spezifische UEs

periphere Neuropathie

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höheren oder geringeren Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie geeignet ist) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik wird die Einordnung, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind, wie folgt begründet.

Symptomatik

Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

Es liegen keine Informationen vor, die eine Einordnung der Endpunkte Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö als schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen begründen können. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	12,81 vs. 9,46 HR: 0,75 [0,51; 1,09] p = 0,129	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	0,85 vs. 0,72 HR: 0,89 [0,59; 1,36] p = 0,598	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,68 vs. 1,74 HR: 0,99 [0,60; 1,64] p = 0,963	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	2,14 vs. 1,15 HR: 0,68 [0,42; 1,08] p = 0,101	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	n. e. vs. 1,71 HR: 0,51 [0,29; 0,89] p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schlaflosigkeit	5,42 vs. 1,02 HR: 0,61 [0,37; 0,997] p = 0,048	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Appetitverlust		
Alter		
< 65 Jahre	1,91 vs. 0,53 HR: 0,37 [0,17; 0,80] p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	0,89 vs. 1,64 HR: 1,22 [0,67; 2,21] p = 0,583	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Verstopfung	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	6,83 vs. n. e. HR: 1,91 [1,07; 3,43] HR: 0,52 [0,29; 0,93] ^d p = 0,026	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verschlechterung ≥ 15 Punkte)		
EQ-5D VAS	2,14 vs. 1,61 HR: 0,81 [0,51; 1,29] p = 0,377	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitsstatus	1,74 vs. 0,99 HR: 0,77 [0,48; 1,23] p = 0,278	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	2,43 vs. 1,51 HR: 0,83 [0,51; 1,36] p = 0,466	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion		
Alter		
< 65 Jahre	5,42 vs. 0,53 HR: 0,35 [0,16; 0,75] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	0,85 vs. 1,18 HR: 1,29 [0,75; 2,20] p = 0,349	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion		
Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. 0,76 HR: 0,21 [0,08; 0,58] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
≥ 65 Jahre	3,32 vs. 2,23 HR: 0,97 [0,51; 1,85] p = 0,903	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
kognitive Funktion Alter < 65 Jahre	8,18 vs. 0,76 HR: 0,33 [0,13; 0,83] p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	1,74 vs. 1,61 HR: 1,04 [0,56; 1,94] p = 0,937	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	1,74 vs. 0,82 HR: 0,60 [0,38; 0,95] p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		
SUEs Lebermetastasen ja	1,72 vs. 2,79 HR: 1,14 [0,58; 2,24] p = 0,761	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
nein	n. e. vs. 1,71 HR: 0,42 [0,24; 0,75] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs Lebermetastasen ja	1,23 vs. 1,64 HR: 1,24 [0,65; 2,38] p = 0,593	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
nein	3,45 vs. 0,43 HR: 0,45 [0,28; 0,71] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,27 [0,71; 2,29] p = 0,420	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (mehrsseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
periphere Neuropathie (UEs) Alter < 65 Jahre	8,80 vs. n. e. HR: 1,54 [0,58; 4,11] p = 0,335	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 65 Jahre	3,15 vs. n. e. HR: 5,80 [2,59; 13,02] HR: 0,17 [0,08; 0,39] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hyperglykämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,18 [0,64; 15,76] p = 0,135	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Verstopfung (schwere UEs)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Neutropenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,26 [0,07; 0,93] p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
febrile Neutropenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Ereignisanteile: 0 (0 %) vs. 6 (8,0) HR: n. b. p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Augenerkrankungen (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 10,73 [3,24; 35,58] HR: 0,09 [0,03; 0,31] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,71 [1,47; 5,01] HR: 0,37 [0,20; 0,68] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Bindehautentzündung (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 6,07 [1,35; 27,40] HR: 0,16 [0,04; 0,74] ^d p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	0,95 vs. n. e. HR: 3,40 [2,10; 5,52] HR: 0,29 [0,18; 0,48] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Ereignisanteile: 9 (12,7 %) vs. 0 (0 %) HR: n. b. p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin

Positive Effekte	Negative Effekte
Verkürzte Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dyspnoe: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▫ Appetitverlust <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	-
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rollenfunktion und Kognitive Funktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ emotionale Funktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	-
schwerwiegende /schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lebermetastasen (nein): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lebermetastasen (nein): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ febrile Neutropenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Neutropenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	schwerwiegende /schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs): Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
-	nicht schwerwiegende /nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augenerkrankungen, Diarrhö, Bindehautentzündung, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ periphere Neuropathie (UEs) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Gesamtpopulation der Studie EV-301 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin ableitet.

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

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Enfortumab Vedotin (Stand zum 05.04.2022)
- bibliografische Recherche zu Enfortumab Vedotin (letzte Suche am 05.04.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Enfortumab Vedotin (letzte Suche am 05.04.2022)

- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Enfortumab Vedotin (letzte Suche am 05.04.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Enfortumab Vedotin (letzte Suche am 15.06.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin unabhängig davon betrachtet, ob für die Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie geeignet ist und für das gesamte Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin die RCT EV-301 identifiziert. Diese Studie ist allerdings nur für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie geeignet ist) relevant (siehe Abschnitt 2.3).

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin bei erwachsenen 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, 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.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: 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.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Enfortumab Vedotin [12]. Demnach ist Enfortumab Vedotin als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA unterteilt sich die Zielpopulation weiterhin danach, ob für die Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1) oder nicht geeignet ist (Fragestellung 2).

Zur Aufteilung der Zielpopulation entsprechend dieser beiden Fragestellungen macht der pU keine Angaben in Modul 3 A des Dossiers.

Auf Basis der Angaben des G-BA wird in der Bewertung davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst sind, deren lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom inoperabel ist.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU stehe den nahezu austerapierten Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes lediglich eine geringe Anzahl an palliativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Nach Aussage des pU ermögliche die spezifisch für diese Patientinnen und Patienten zugelassene Therapie mit Enfortumab Vedotin ein längeres Überleben unter Beibehaltung der Lebensqualität.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zunächst auf Grundlage von bereits beschlossenen Patientenzahlen im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie sowie auf Grundlage von klinischen Studien (Ansatz 1). Darüber hinaus ergänzt der pU diese Herleitung

mit den Ergebnissen einer Versorgungsdatenanalyse (Ansatz 2). Beide Vorgehensweisen werden nachfolgend beschrieben und kommentiert.

Ansatz 1: Herleitung der Patientenzahlen auf Grundlage von Beschlüssen und klinischen Studien

Der pU bestimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte, die zusammengefasst in Tabelle 20 dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage von Beschlüssen und klinischen Studien

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1.1	Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie		1708–2189
1.2	Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit einem PD-1 oder PD-L1-Inhibitor und Krankheitsprogression	36,0–51,4	615–1125
1.3	GKV-Anteil	88,3	543–993

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PD-1: Programmed Death-Receptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Schritt 1.1: Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie

Der pU geht als Ausgangsbasis für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von den bisherigen Beschlüssen des G-BA zu den PD-1- beziehungsweise PD-L1-Inhibitoren Nivolumab [20], Pembrolizumab [21] und Atezolizumab [22] aus. Diese wurden bereits im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie bewertet und nach Aussage des pU wurde keine grundlegend neue Evidenz veröffentlicht, die Relevanz für die Herleitung der Zielpopulation aufweise. Basierend auf Modul 3 H des Dossiers von Nivolumab in dieser Indikation [23] geht der pU entsprechend von 1708 bis 2189 Patientinnen und Patienten vor Berücksichtigung eines GKV-Anteils in diesem Schritt aus.

Schritt 1.2: Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit einem PD-1 oder PD-L1-Inhibitor und Krankheitsprogression

Den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten und eine Krankheitsprogression aufweisen, gewinnt der pU aus 4 klinischen Studien zu den Wirkstoffen Nivolumab (CA209-032, CA209-275 [23]), Pembrolizumab (KEYNOTE-045 [16]) und Atezolizumab (IMvigor211 [17]). Aus diesen Studien entnimmt der pU eine Spanne der Anteilswerte von 36,0 % (Nivolumab [23]) bis 51,4 % (Atezolizumab [17]). Bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 1.1 berechnet er somit

615 bis 1125 Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression unter einer Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor.

Schritt 1.3: GKV-Anteil

Unter Annahme eines GKV-Anteils von 88,3 % [24,25] gibt der pU auf Grundlage von Beschlüssen und klinischen Studien 543 bis 993 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

Ansatz 2: Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Grundlage einer Versorgungsdatenanalyse

Ergänzend stellt der pU die Ergebnisse einer von ihm beauftragten Analyse von Versorgungsdaten dar (EVOLVE-Studie). Die Herleitungsschritte werden zusammengefasst in Tabelle 21 dargestellt und anschließend beschrieben:

Tabelle 21: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage einer Versorgungsdatenanalyse

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
2.1	Patientinnen und Patienten mit einem behandelten Urothelkarzinom im Stadium IV im 2. Halbjahr des Jahres 2020		6851
2.2	Hochrechnung auf das Jahr 2020 (Skalierungsfaktor: 1,146–1,263)		7849–8656
2.3	Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im 2. Halbjahr des Jahres 2020	9,8	769–848
2.4	GKV-Anteil	88,3	679–749

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-1: Programmed Death-Receptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 2.1: Patientinnen und Patienten mit einem behandelten Urothelkarzinom im Stadium IV im 2. Halbjahr des Jahres 2020

Ausgangspunkt der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bildet eine Schätzung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten, die zwischen dem 01.07.2020 und dem 31.12.2020 aufgrund eines Urothelkarzinoms im Stadium IV behandelt wurden. Zunächst wurden versorgungsrelevante Zentren in Deutschland aus verschiedenen Versorgungssektoren (Universitätskliniken, nicht-universitäre Krankenhäuser, niedergelassene Onkologinnen und Onkologen, niedergelassene Urologinnen und Urologen) identifiziert und kontaktiert. Von diesen nahmen 86 Zentren an einer Befragung teil und meldeten 1092 behandelte Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV im 2. Halbjahr des Jahres 2020. Die jeweils pro Versorgungssektor gemeldeten Patientenzahlen wurden nach Aussage des pU basierend auf der Anzahl der versorgungsrelevanten Einrichtungen pro Versorgungssektor in Deutschland hochgerechnet und somit 6851 prävalente behandelte Patientinnen und Patienten in Deutschland für das 2. Halbjahr 2020 geschätzt.

Schritt 2.2: Hochrechnung auf das Jahr 2020

Um Angaben zu den Patientinnen und Patienten zu erhalten, die bei Betrachtung eines ganzen Jahres noch in der Prävalenzschätzung fehlen, wurden im Rahmen der Versorgungsanalyse Behandlungsverläufe von Patientinnen und Patienten analysiert. Hierzu wurden zunächst die Patientenakten einer Stichprobe von 501 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV, die sich im Zeitraum vom 01.07.2020 bis zum 31.12.2020 in Behandlung befanden, retrospektiv und anonymisiert ausgewertet. Von den 86 Zentren aus Schritt 1 beteiligten sich 59 Zentren mit Datenlieferungen.

Weiterhin wurde angenommen, dass bei Betrachtung des 2. Halbjahres des Jahres 2020 folgende Patientengruppen fehlen:

- Patientinnen und Patienten, deren Therapie im 1. Halbjahr des Jahres 2020 begonnen und abgeschlossen wurde (Gruppe a).
- Patientinnen und Patienten, deren Therapie vor dem Jahr 2020 begonnen wurde und vor Beginn des 2. Halbjahres abgeschlossen wurde (Gruppe b).

Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in Gruppe a wurden näherungsweise über die Anzahl derjenigen geschätzt, die im Laufe des 2. Halbjahres eine Therapie neu begonnen und beendet haben ohne eine nachfolgende Therapie anzuschließen. Angaben zu Gruppe b wurden entsprechend über die Anzahl derjenigen geschätzt, die im 1. Halbjahr oder davor eine Therapie begonnen haben und diese Therapie im 2. Halbjahr ohne nachfolgende Therapie beendet haben. Insgesamt erfüllten 132 Patientinnen und Patienten 1 dieser beiden Kriterien und es ergibt sich hieraus ein Skalierungsfaktor von 1,263 $[(501 + 132)/501]$ als Obergrenze.

Als Untergrenze wurde angenommen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten der Gruppen a und b trotz abgeschlossener Therapie im 2. Halbjahr noch eine nachfolgende Therapie erhält. Die angegebenen 132 Patientinnen und Patienten wurde um die Anzahl der Patientinnen und Patienten reduziert, die im 1. Halbjahr 2020 eine Therapie abgeschlossen haben und im 2. Halbjahr 2020 eine nachfolgende Therapie begonnen haben ($n = 53$) bzw. die ihre Behandlung vor dem Jahr 2020 abgeschlossen haben und im 2. Halbjahr 2020 eine neue Behandlung begonnen haben ($n = 6$). Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den beiden Gruppen a und b wurde dementsprechend auf 73 reduziert. Hieraus ergibt sich ein Skalierungsfaktor von 1,146 $[(501 + 73)/501]$.

Unter Anwendung der Unter- und Obergrenze der Skalierungsfaktoren auf die Hochrechnung in Schritt 2.1 berechnet der pU 7849 bis 8656 behandelte Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV im Jahr 2020.

Schritt 2.3: Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im 2. Halbjahr des Jahres 2020

Auf Grundlage der Behandlungsverläufe der 501 Patientinnen und Patienten aus Schritt 2.2 wurde der Anteil derjenigen bestimmt, die sich innerhalb des 2. Halbjahres 2020 in Behandlung

befanden und sowohl eine platinbasierte Chemotherapie als auch eine Behandlung mit PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren abgeschlossen haben (9,8 %).

Angewendet auf die Prävalenz des Jahres 2020 aus Schritt 2.2 ergeben sich daraus 769 bis 848 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV und mit einer Vorbehandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren.

Schritt 2.4: GKV-Anteil

Unter Annahme eines GKV-Anteils von 88,3 % [24,25] schätzt der pU auf Grundlage der Versorgungsanalyse 679 bis 749 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Abschließend setzt der pU für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation die breitere Spanne aus Ansatz 1 an (543 bis 993 Patientinnen und Patienten).

Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA unterteilt sich die Zielpopulation danach, ob für die Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1) oder nicht geeignet ist (Fragestellung 2). Zur Aufteilung der Zielpopulation entsprechend dieser beiden Fragestellungen macht der pU keine Angaben in Modul 3 A des Dossiers.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Grundlage von Beschlüssen und klinischen Studien (Ansatz 1) ist rechnerisch nachvollziehbar, das Vorgehen in der ergänzend dargestellten Versorgungsdatenanalyse (Ansatz 2) ist allerdings nicht vollständig nachvollziehbar. In der Gesamtschau sind die Patientenzahlen in beiden Ansätzen mit Unsicherheiten behaftet und können eine Unterschätzung darstellen. Die Gründe hierfür werden im Nachfolgenden erläutert:

Zu Ansatz 1: Herleitung der Patientenzahlen auf Grundlage von Beschlüssen und klinischen Studien

Zu Schritt 1.1 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten basieren in diesem Schritt auf den Angaben zu den Patientenzahlen in Modul 3 H des Dossiers von Nivolumab [23]. Deshalb ist auf die Limitationen in der Herleitung hinzuweisen, die bereits im Rahmen der Bewertung der Patientenzahlen in der zugehörigen Dossierbewertung adressiert wurden [26].

Zu Schritt 1.2: Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit einem PD-1 oder PD-L1-Inhibitor und Krankheitsprogression

Die Angaben des pU zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die unter einer Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor eine Progression erleiden, beziehen sich auf diejenigen mit einer Einschätzung zur Progression im Rahmen der Beurteilung der Best Overall Response (BOR) nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST, Version 1.1 [27]).

In den klinischen Studien von Nivolumab wurde die BOR beispielsweise definiert als „das beste Ausmaß des Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der nach RECIST v1.1 objektiv dokumentierten Progression oder dem Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet“ [23]. Dementsprechend können bei Betrachtung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Progression unter ausschließlicher Betrachtung des BOR diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die eine Progression nach anfänglichem Ansprechen oder stabiler Erkrankung bzw. erst im Rahmen einer Folgetherapie erlitten haben. Diese Patientinnen und Patienten sind aber ebenfalls mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor vorbehandelt und gehören zur Zielpopulation. Entsprechend kann beispielsweise der Publikation zur Studie IMvigor211 zum Wirkstoff Atezolizumab von Powles et al. 2018 [17] neben den Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Progress, der im Rahmen der Einschätzung der BOR erhoben wurde (51,4 %), auch ein höherer Anteil an Patientinnen und Patienten mit Progress ohne direkten Bezug auf eine Beurteilung der BOR entnommen werden: Nach Angabe der Autorinnen und Autoren wiesen von den 459 Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Atezolizumab erhielten, 340 eine Progression auf (74,1 %). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression kann somit auch höher liegen.

Darüber hinaus gibt die Fachinformation von Enfortumab Vedotin [12] nicht vor, dass die Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor einen Progress erlitten haben müssen, um eine Behandlung mit Enfortumab Vedotin zu beginnen. Es können somit grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten ohne Progress nach einer Vortherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor für Enfortumab Vedotin infrage kommen. Zum Umfang dieser Patientengruppe finden sich keine Angaben in Modul 3 A des Dossiers.

Zu Ansatz 2: Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Grundlage einer Versorgungsdatenanalyse

Zu Schritt 2.1: Patientinnen und Patienten mit einem behandelten Urothelkarzinom im Stadium IV im 2. Halbjahr des Jahres 2020

In der Versorgungsanalyse wurden insgesamt 615 Zentren als versorgungsrelevant in Deutschland identifiziert, von diesen beteiligten sich 86 Zentren an der Versorgungsdatenanalyse (rund 14 %) und bildeten die Grundlage für die Hochrechnung der Fallzahlen auf die Gesamtzahl der in Deutschland behandelten Patientinnen und Patienten. Diese Hochrechnung lässt sich anhand der Beschreibung zum methodischen Vorgehen in der Versorgungsanalyse allerdings nicht nachvollziehen. Die Übertragbarkeit der Fallzahlen sowie der durchgeführten Therapien von den teilnehmenden auf die nicht teilnehmenden Zentren ist außerdem mit Unsicherheit behaftet.

Weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass in die Versorgungsanalyse nur Patientinnen und Patienten im Stadium IV nach UICC-Klassifikation eingeschlossen wurden. Das

Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin umfasst laut Fachinformation [12] Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, d. h. für das lokal fortgeschrittene Stadium wären grundsätzlich auch frühere Stadien als lediglich Stadium IV zu berücksichtigen. Allerdings konkretisiert der G-BA im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass davon ausgegangen wird, dass das Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin nur Patientinnen und Patienten umfasst, deren lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom inoperabel ist. Auf Grundlage von Modul 3 A ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium < IV ein inoperables Urothelkarzinom aufweisen.

Zu Schritt 2.2: Hochrechnung auf das Jahr 2020

Die Methodik zur Berechnung des Skalierungsfaktors (zur Erfassung der noch fehlenden Patientinnen und Patienten mit einer Therapie im 1. Halbjahr des Jahres 2020) ist in der Untergrenze nicht vollständig nachvollziehbar. Im Rahmen der Obergrenze des Skalierungsfaktors wurde die Anzahl der im 1. Halbjahr fehlenden Patientinnen und Patienten auf Grundlage derjenigen geschätzt, die eine Therapie innerhalb des 2. Halbjahres abgeschlossen haben ohne eine weitere Therapie anzuschließen. Zur Berechnung der Untergrenze des Skalierungsfaktors wurden dann allerdings von diesen Patientinnen und Patienten diejenigen mit einer Anschlussstherapie abgezogen. Durch dieses Vorgehen entstehen Unklarheiten, wie das Kriterium „ohne nachfolgende Therapie“ im Rahmen der Versorgungsanalyse exakt operationalisiert worden ist. Die Hochrechnung der Prävalenzschätzung auf das gesamte Jahr 2020 ist deshalb mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 2.3: Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im 2. Halbjahr des Jahres 2020

Bei dem Anteilswert der Patientinnen und Patienten die sich innerhalb des 2. Halbjahres 2020 in Behandlung befanden und sowohl eine platinbasierte als auch eine Behandlung mit PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren abgeschlossen haben (9,8 %) besteht Unsicherheit und es kann eine Unterschätzung vorliegen: Zum einen lässt sich der Versorgungsanalyse entnehmen, dass von den 1092 behandelten Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV im 2. Halbjahr des Jahres 2020 (siehe Schritt 2.1) 28 % eine Vorbehandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitor aufweisen. Zum anderen bleiben bei der Berechnung des Anteilswertes von 9,8 % diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die sich zwar noch im 1. Halbjahr, aber nicht mehr im 2. Halbjahr in Behandlung befinden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU macht Angaben zur Prognose der Inzidenz für die Codes C65 (bösartige Neubildung des Nierenbeckens), C66 (bösartige Neubildung des Ureters), C67 (bösartige Neubildung der Harnblase) sowie C68 (bösartige Neubildung sonstiger nicht näher bezeichneter Harnorgane) nach der 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) sowie zur Prognose der Prävalenz bösartiger

Neubildungen der Harnblase (ICD-10-Code C67) auf Grundlage der Angaben des Robert-Koch-Instituts sowie des Zentrums für Krebsregisterdaten [28]. Der pU stellt dar, dass hinsichtlich der Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Urothelkarzinoms keine Aussagen mit hinreichender Sicherheit getroffen werden können, geht aber davon aus, dass sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz des Urothelkarzinoms bis zum Jahr 2026 konstant bleiben.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 22 in Verbindung mit Tabelle 23.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

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 geeignet ist (Fragestellung 1):

- Vinflunin als Monotherapie oder
- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

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 (Fragestellung 2):

- Best supportive Care (BSC)

Der pU berücksichtigt zum einen die Aufteilung gemäß den beiden vorgegebenen Fragestellungen nicht und stellt stattdessen die Kosten für die Gesamtpopulation dar (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). Zum anderen weicht der pU von den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und stellt die Kosten für Mono- oder Kombinations-Chemotherapien mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel sowie für BSC dar.

Von den vom pU dargestellten Vergleichstherapien werden entsprechend den Vorgaben des G-BA nur die Kosten für eine Behandlung mit Vinflunin als Monotherapie sowie für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin sowie BSC bewertet. Als BSC wird diejenige Therapie

verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Wirkstoffe Enfortumab Vedotin, Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und Vinflunin entsprechen den Fachinformationen [12,13,29,30]. Da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, legt der pU rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [12,13,29,30].

Der Verbrauch von Enfortumab Vedotin richtet sich nach dem Körpergewicht und der Verbrauch von Cisplatin, Gemcitabin und Vinflunin nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die Du Bois-Formel [31] und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [32] zugrunde.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben zu den Kosten von Enfortumab Vedotin entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2022, dem Tag der erstmaligen Listung.

Die Angaben zu den Kosten von Cisplatin, Gemcitabin und Vinflunin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2022 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.

Für die Wirkstoffe Enfortumab Vedotin, Gemcitabin und Vinflunin veranschlagt der pU Kosten je Behandlung nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) [33] für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten und für den Wirkstoff Cisplatin Kosten für eine ambulante Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von mehr als 6 Stunden. Weiterhin berücksichtigt der pU im Rahmen der Behandlung mit Cisplatin Kosten für die Hydrierung und für die forcierte Diurese mit Mannitol.

Es können bei einer Behandlung mit den Wirkstoffen Cisplatin, Gemcitabin oder Vinflunin auf Grundlage der Fachinformationen [13,29,30] zusätzliche Ziffern gemäß EBM angesetzt werden (z. B. für die regelmäßige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion bei einer Behandlung

mit Gemcitabin oder für die Durchführung einer Audiometrie bei einer Behandlung mit Cisplatin), die der pU nicht veranschlagt.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika gemäß Hilfstaxe gibt der pU für die Wirkstoffe Cisplatin, Gemcitabin und Vinflunin korrekt an. Der pU geht davon aus, dass auch bei einer Behandlung mit Enfortumab Vedotin Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika in Höhe von 81 € zu berücksichtigen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Enfortumab Vedotin ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 144 671,67 €. Diese Angabe beinhaltet Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe und ist plausibel.

Für die Kombinationstherapie mit Cisplatin und Gemcitabin gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 15 076,31 € bis 15 243,49 € an und für eine Therapie mit Vinflunin Jahrestherapiekosten in Höhe von 70 494,53 €. Diese Angaben beinhalten jeweils Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sowie zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zusätzliche Ziffern gemäß EBM angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU stellt die Kosten für BSC mithilfe der Tagespauschale (225 €) für eine vollständige spezialisierte ambulante palliative Versorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein dar [34]. Die Jahrestherapiekosten weist er in Höhe von 82 125 € aus. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell verschieden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt der zu erwartende Marktanteil von Enfortumab Vedotin nicht beziffert werden könne, da Unklarheiten bestünden hinsichtlich des zeitlichen Eingangs von Behandlungsempfehlungen in Leitlinien, Patientenpräferenzen sowie weiteren möglichen Neuzulassungen von Wirkstoffen in diesem Anwendungsgebiet. Der pU geht aber davon aus, dass der Marktanteil von Enfortumab Vedotin unter der ermittelten Größe der Zielpopulation liegt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Enfortumab Vedotin ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 23: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Enfortumab Vedotin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben, davon	543 bis 993	In der Gesamtschau sind die Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet und können eine Unterschätzung darstellen.
	Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1)	Keine Angabe	Es finden sich keine Angaben zur Aufteilung der Zielpopulation entsprechend der vorgegebenen Fragestellungen in Modul 3 A des Dossiers.
	Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2)	Keine Angabe	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PD-1: Programmed Death-Receptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Enfortumab Vedotin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben	141 218,22	294,45	3 159,00	144 671,67	Die Angaben sind plausibel.
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und <u>für die eine Chemotherapie geeignet ist</u> (Fragestellung 1)	8520,59	2343,72–2510,90	4212,00	15 076,31–15 243,49	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sowie zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zusätzliche Ziffern gemäß EBM angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.
Vinflunin		68 953,76	131,37	1409,40	70 494,53	
BSC	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und <u>für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist</u> (Fragestellung 2)	82 125,00	-	-	82 125,00	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PD-1: Programmed Death-Receptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

Es gibt kein bekanntes Antidot für eine Überdosis mit Enfortumab Vedotin. Im Falle einer Überdosis sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden und

gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von 3,6 Tagen (ADC) und 2,6 Tagen (MMAE) durchgeführt werden.

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Powles T, Bellmunt J, Comperat E et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(3): 244-258. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012>.
4. Retz M, Gschwend J. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 – März 2020. AWMF-Registernummer: 032/038OL [online]. 2020 [Zugriff: 19.04.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
5. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.
6. Astellas Pharma Europe. Non-Interventional Final Study Report - EVOLVE Germany: Real world evidence to demonstrate incidence / prevalence, demographic and clinical characteristics and clinical management associated with Urothelial Cancer Stage IV patients in Germany [unveröffentlicht]. 2021.
7. Astellas Pharma Global Development. Clinical Study Report: An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [unveröffentlicht]. 2021.
8. Astellas Pharma Global Development. An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301); study 7465-CL-0301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
9. Astellas Pharma Global Development. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [online]. 2022 [Zugriff: 27.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474107>.

10. Astellas Pharma Global Development. An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [online]. 2021 [Zugriff: 27.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003344-21.
11. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021; 384(12): 1125-1135. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035807>.
12. Astellas Pharma Europe. Padcev 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Pierre Fabre Medicament. Javlor 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-40_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
16. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma (including supplementary appendix). N Engl J Med 2017; 376(11): 1015-1026. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1613683>.
17. Powles T, Duran I, van der Heijden MS et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2018; 391(10122): 748-757. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X).
18. Hikma Farmacêutica. Docetaxel Hikma: Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
19. Bristol-Myers Squibb. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 2021 [Zugriff: 11.08.2022]. URL: <https://fachinfo.de>.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [online]. 2017 [Zugriff: 20.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3170/2017-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-293_BAnz.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [online]. 2018 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_BAnz.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (Urothelkarzinom) [online]. 2018 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3256/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_BAnz.pdf.
23. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/300/#tab/dossier>.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - November 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 03.01.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_November_2021_bf.pdf.
25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2021 [Zugriff: 03.01.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-29_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
27. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-247. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.

28. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe [online]. 2021 [Zugriff: 28.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
29. Accord Healthcare. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
30. AqVida. Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2018 [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
31. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known; 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-313.
32. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
33. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf.
34. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/vertraege/palliativ/sapv_vertrag.pdf.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
enfortumab vedotin OR ASG-22CE

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
enfortumab* OR ASG-22CE OR ASG22CE OR (ASG 22CE)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
enfortumab OR ASG-22CE OR ASG22CE OR ASG 22CE

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten

B.1 Mortalität

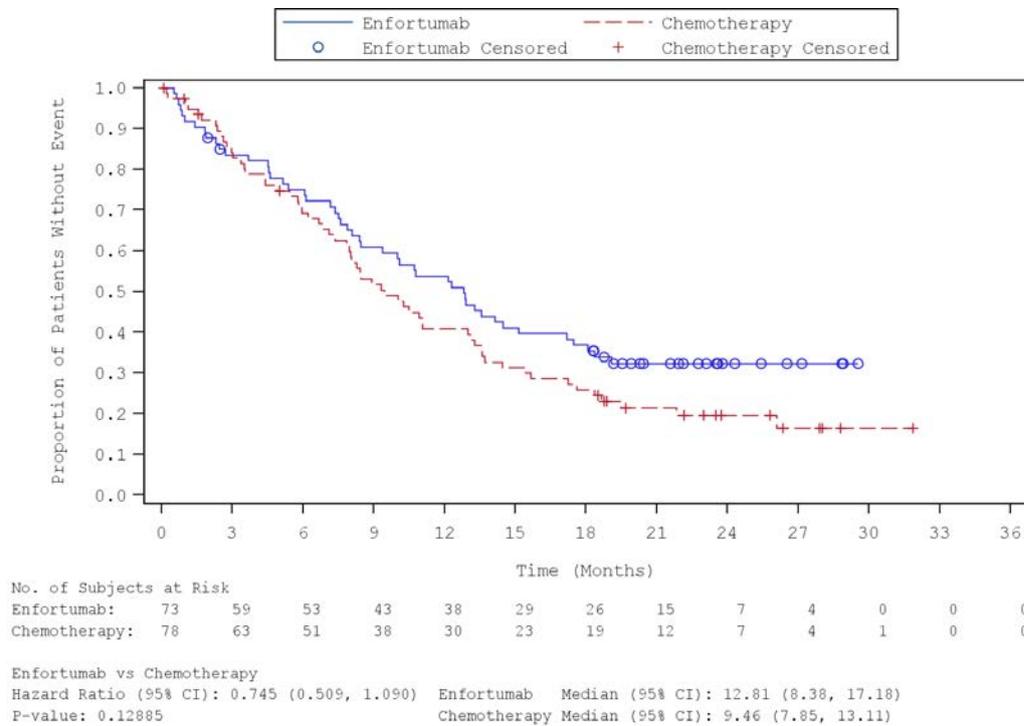


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt
 30.07.2021

B.2 Morbidität

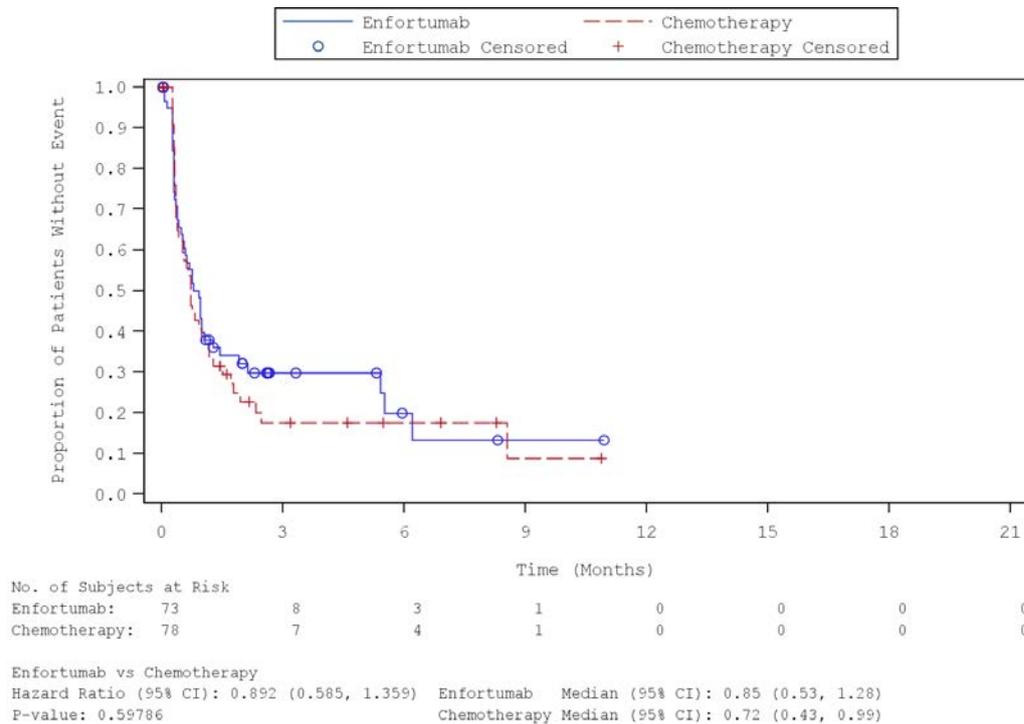


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

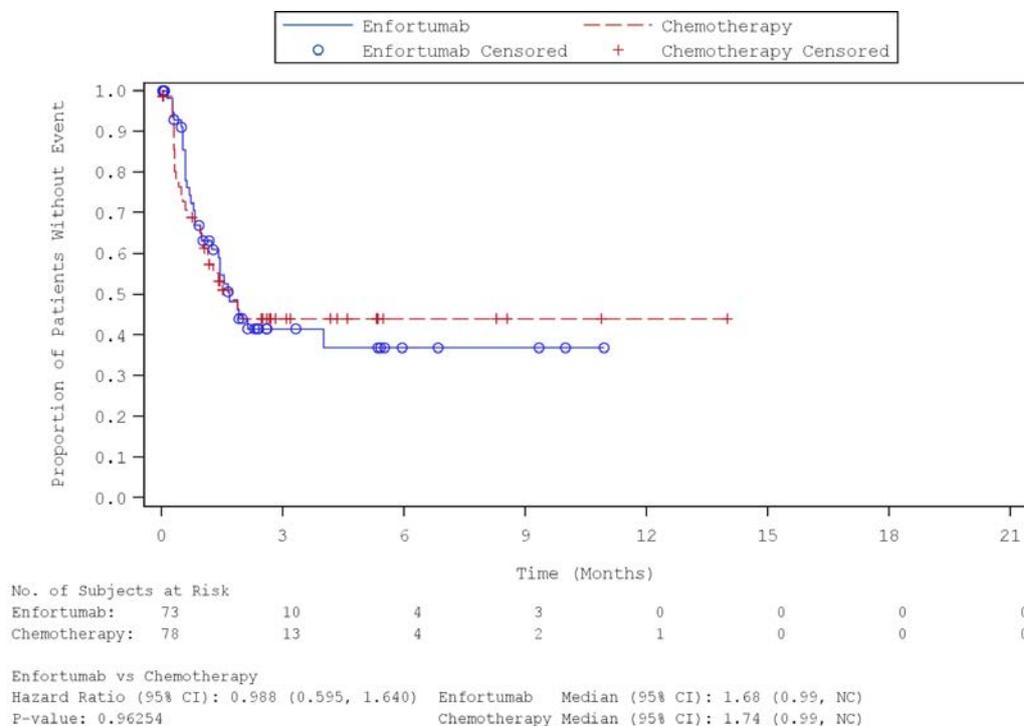


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

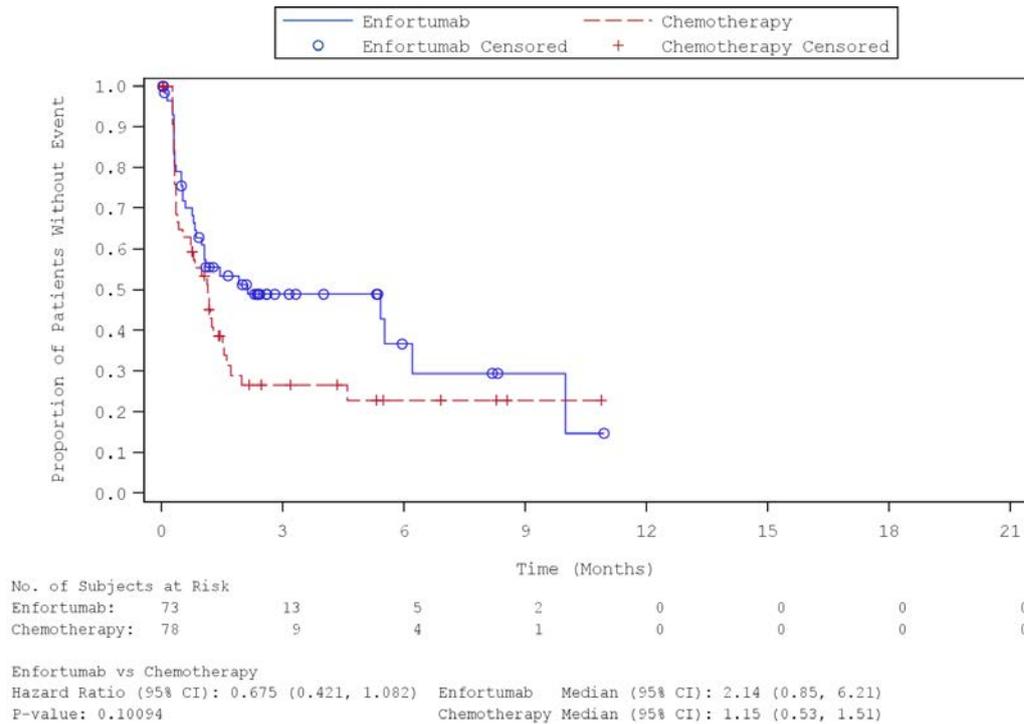


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

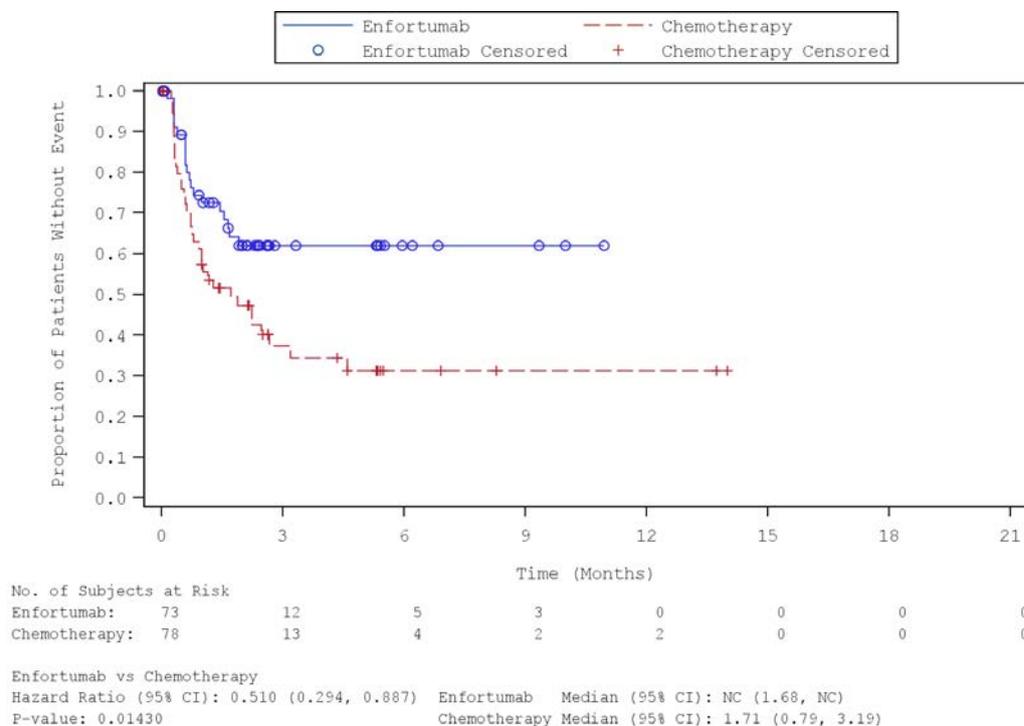


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

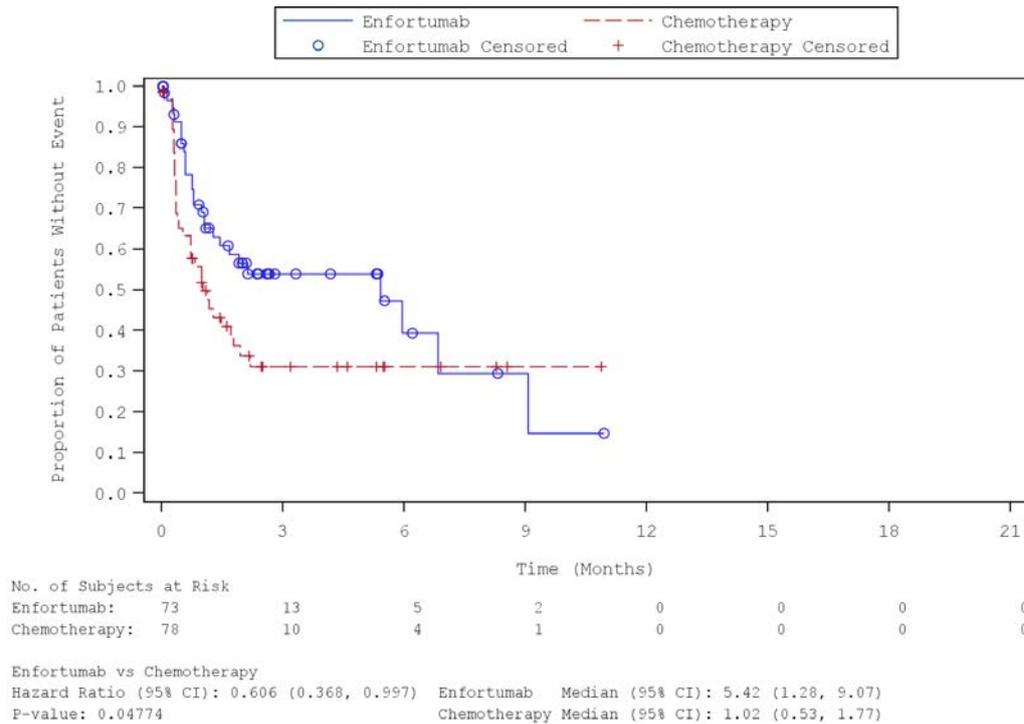


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

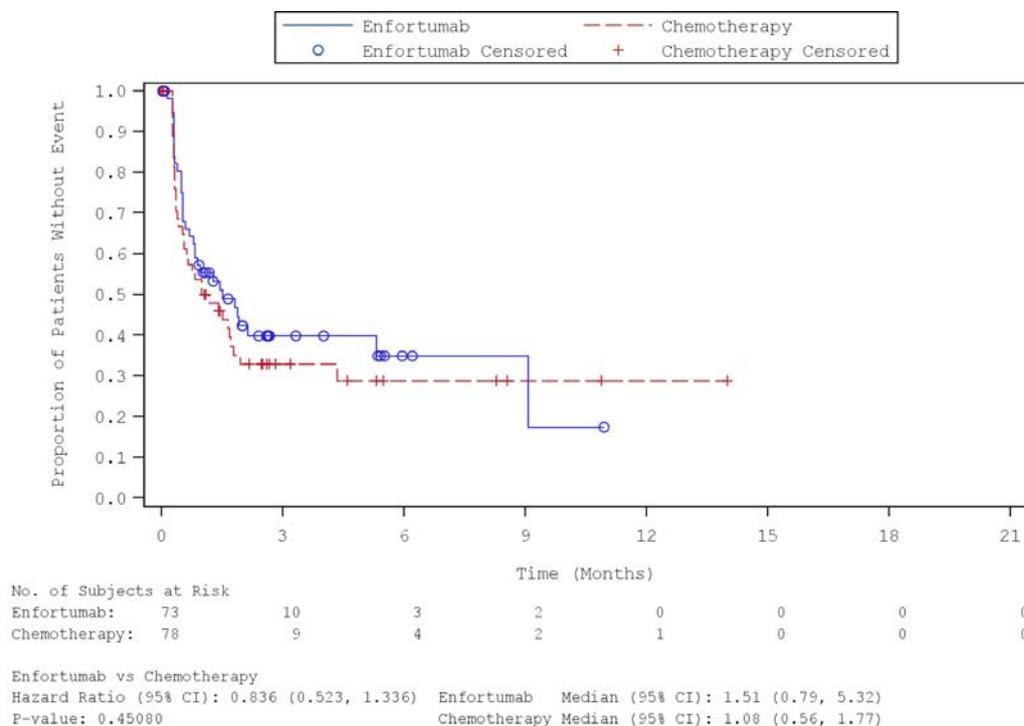


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

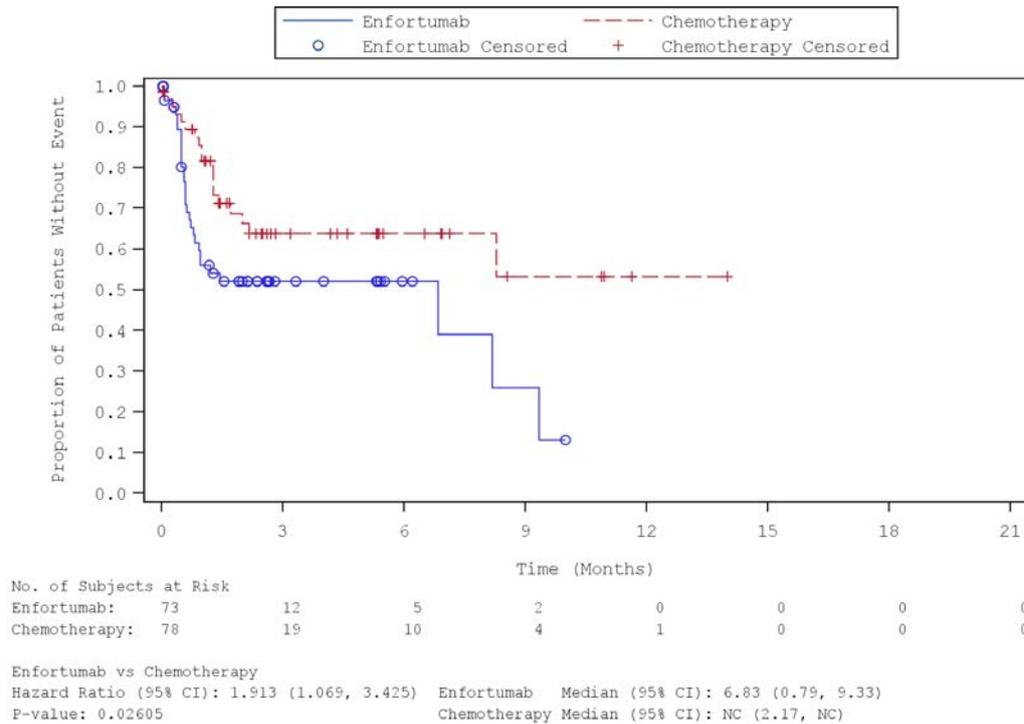


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

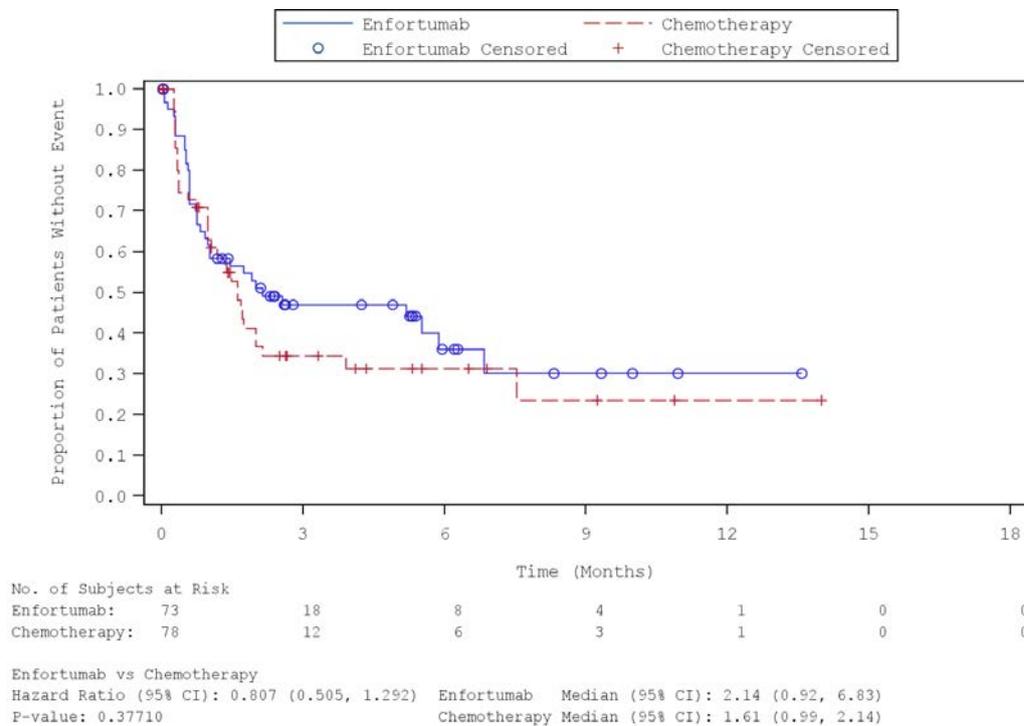


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

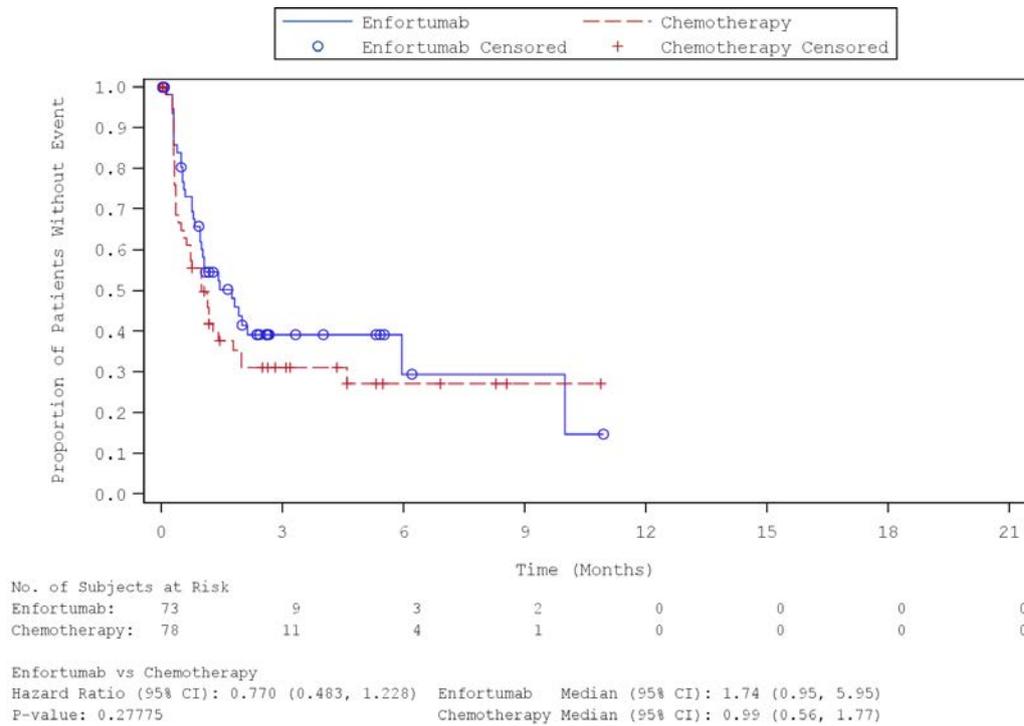


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

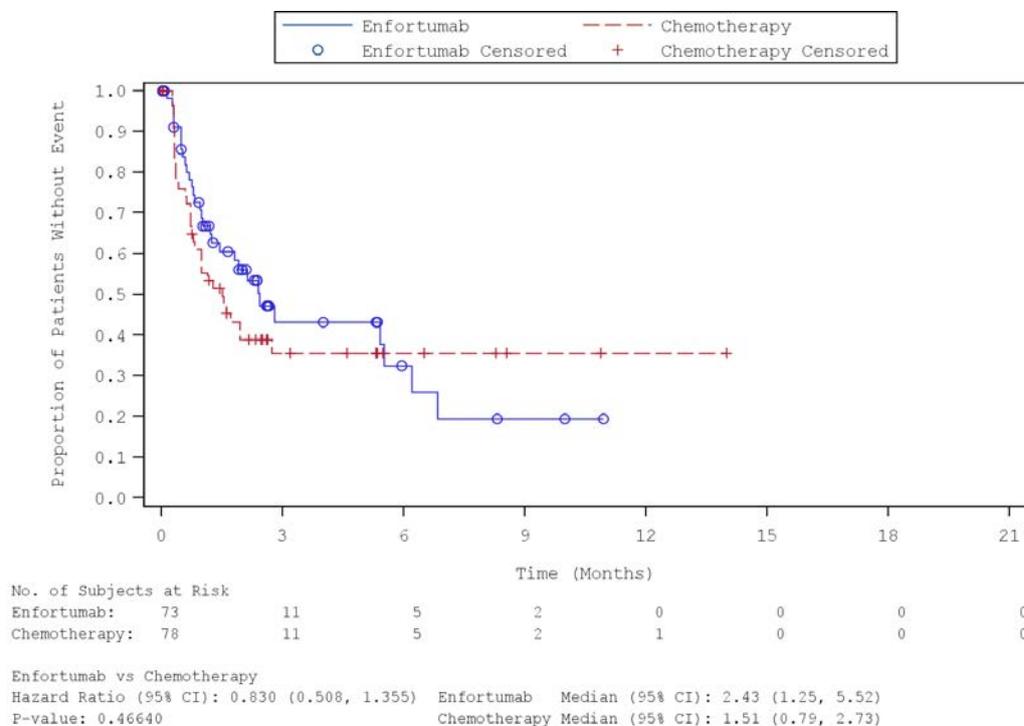


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

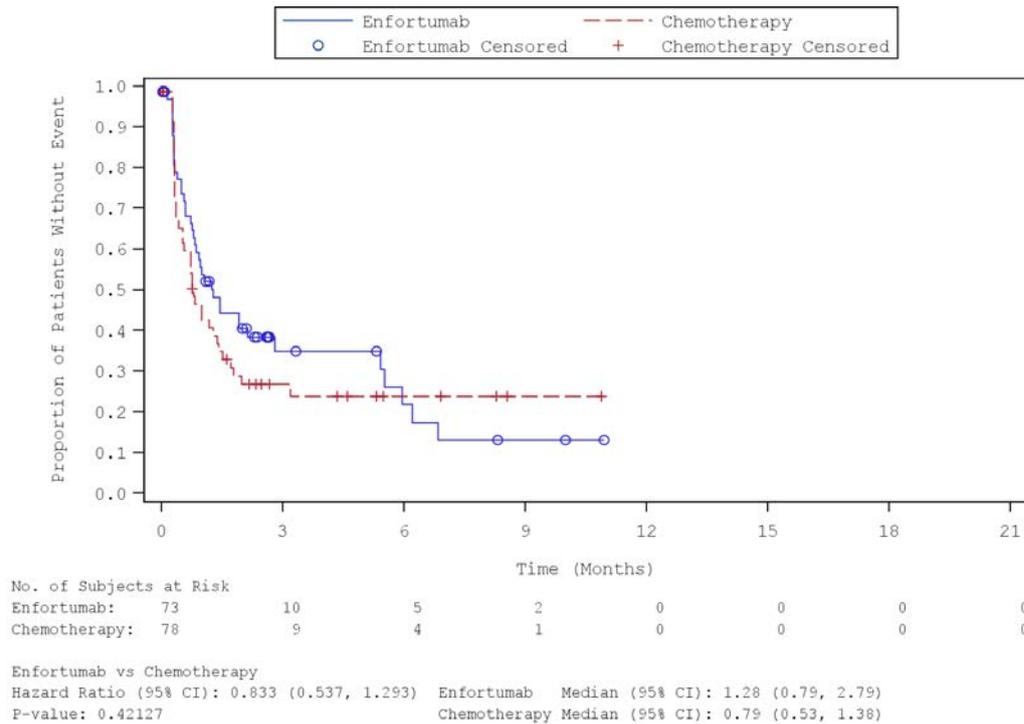


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

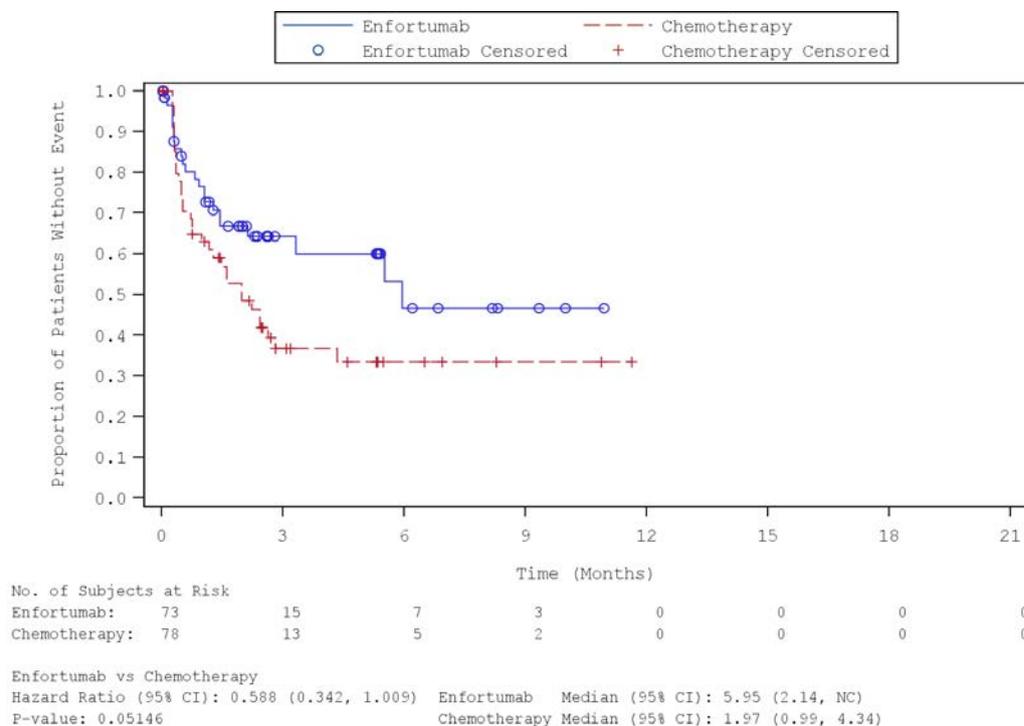


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

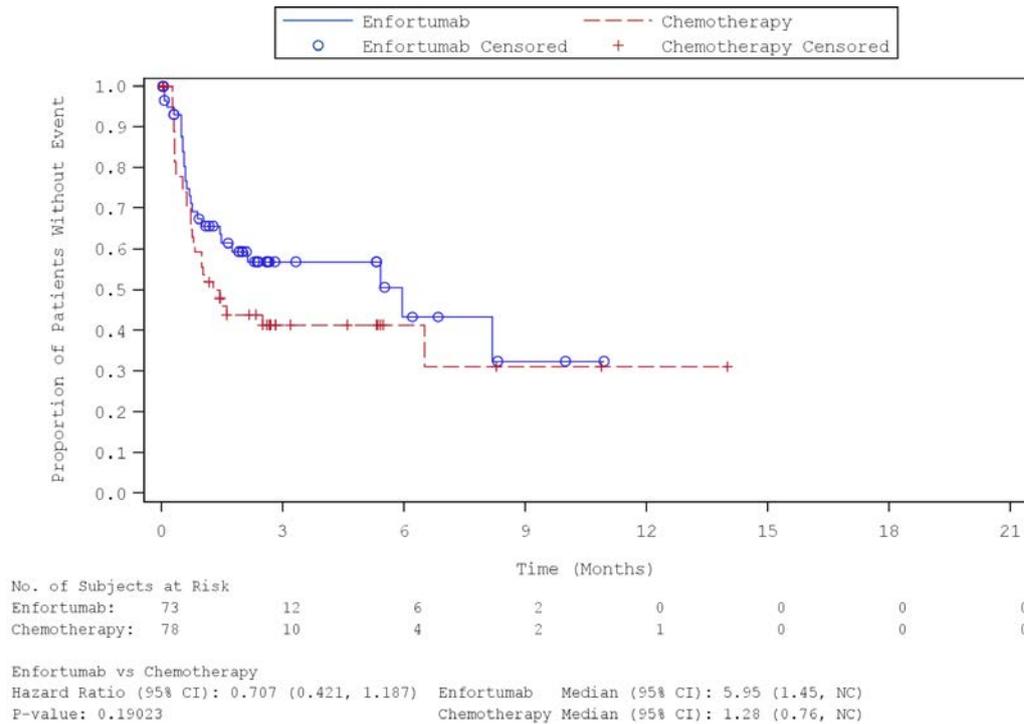


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

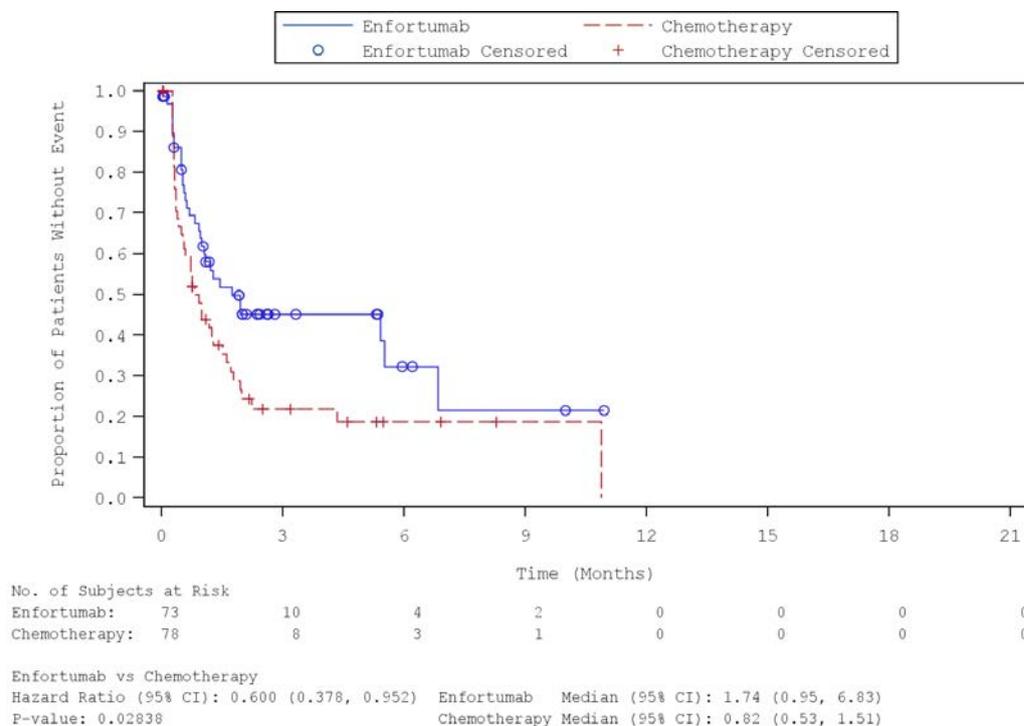


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

B.4 Nebenwirkungen

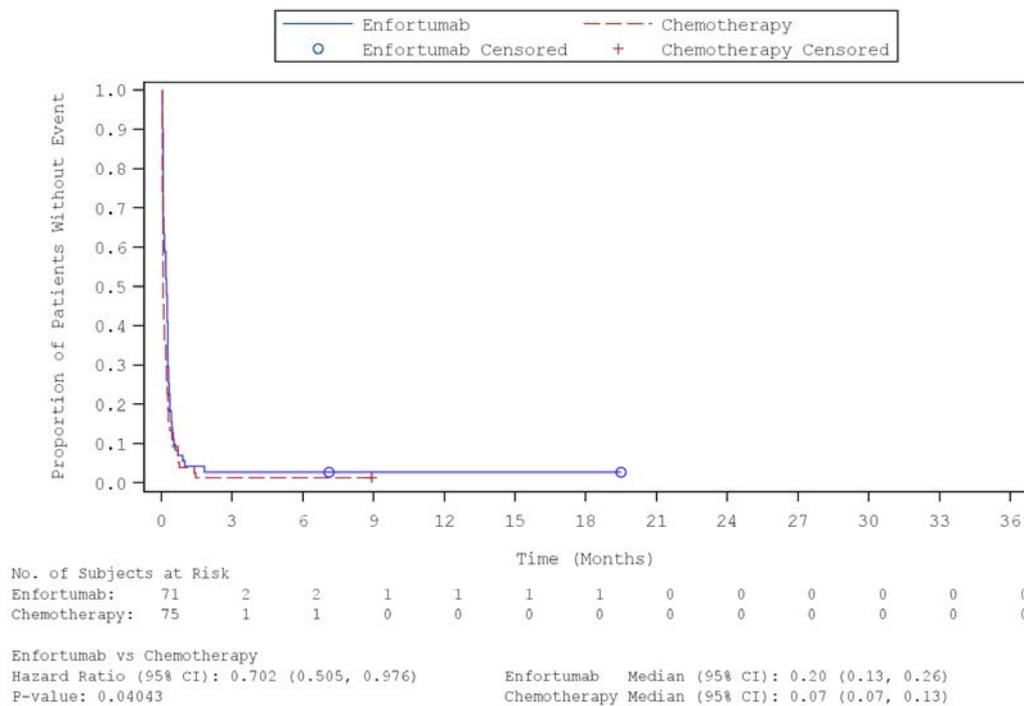


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

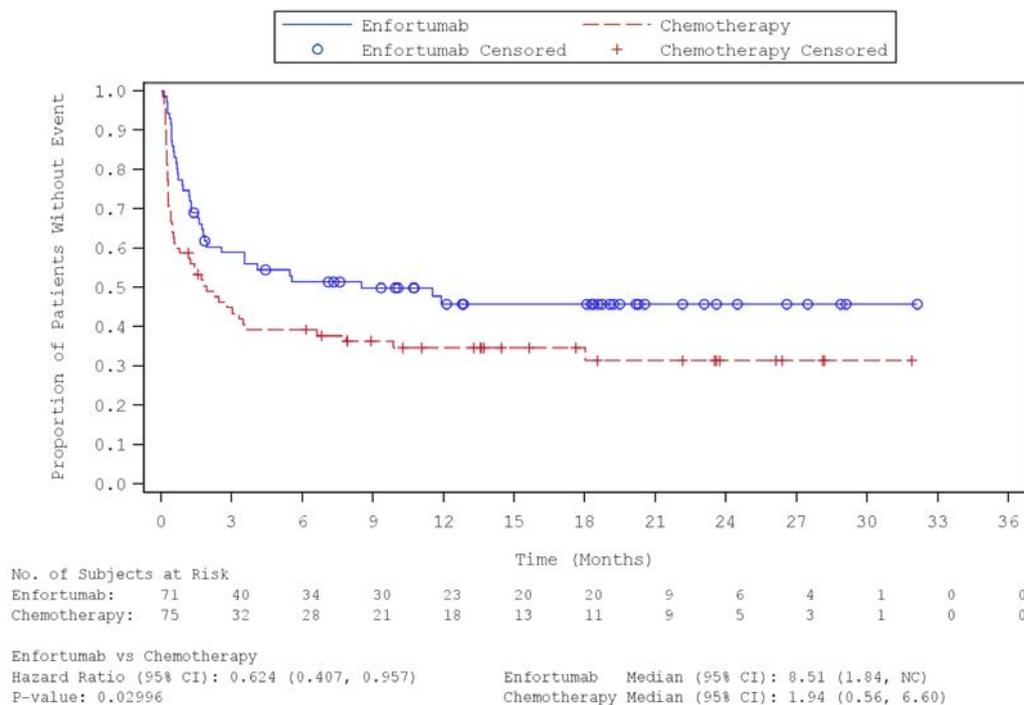


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – 2. Datenschnitt 30.07.2021

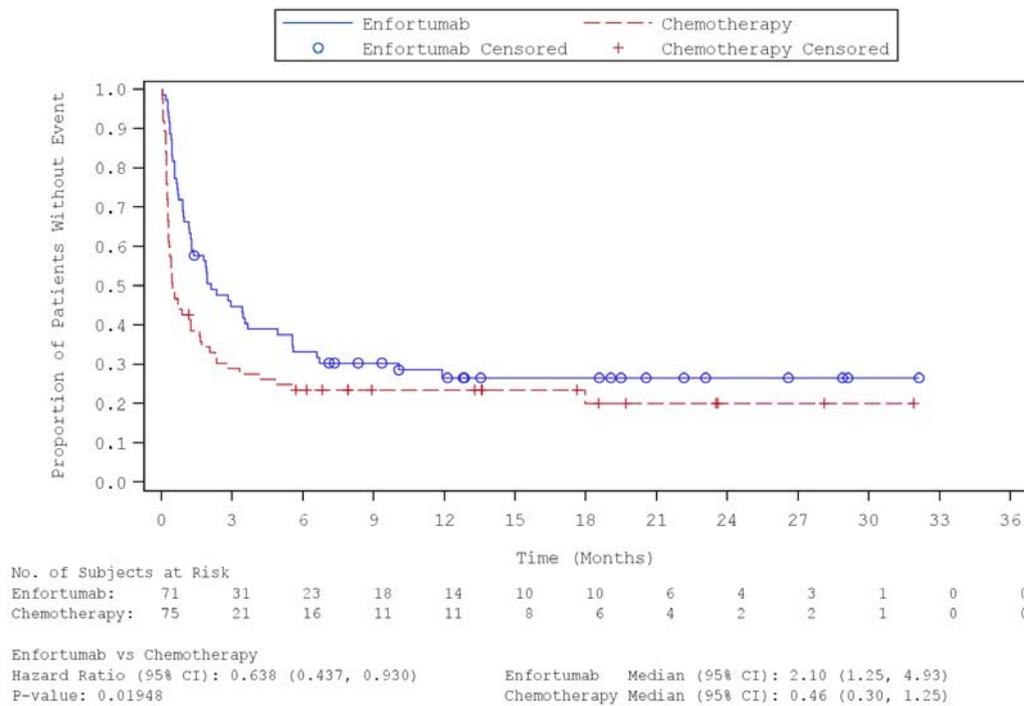


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

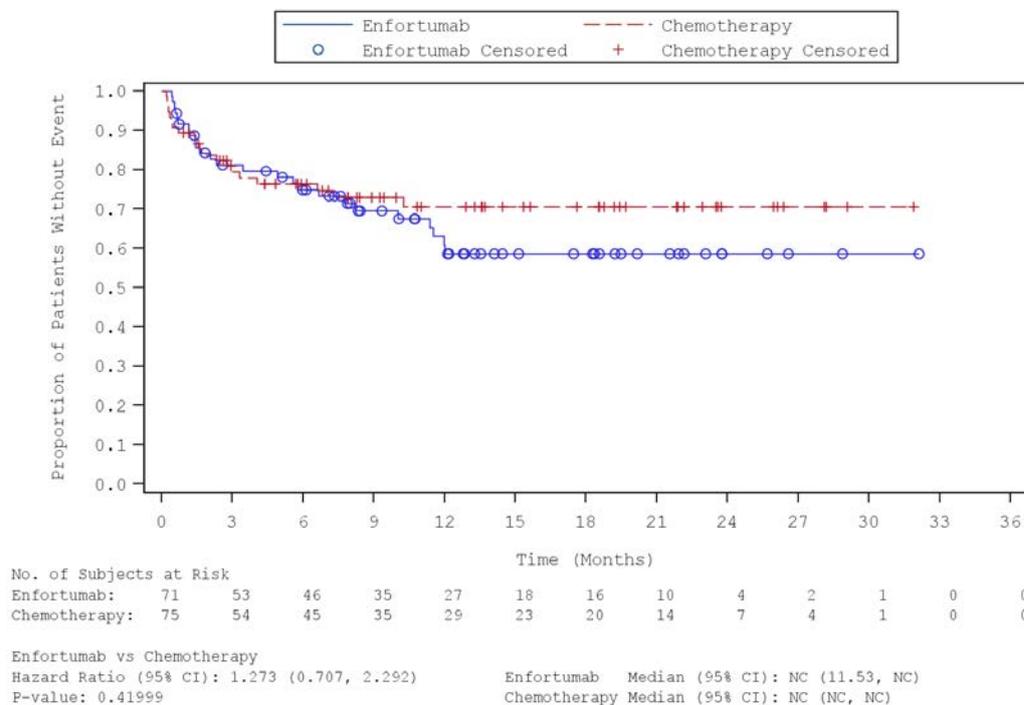


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – 2. Datenschnitt 30.07.2021

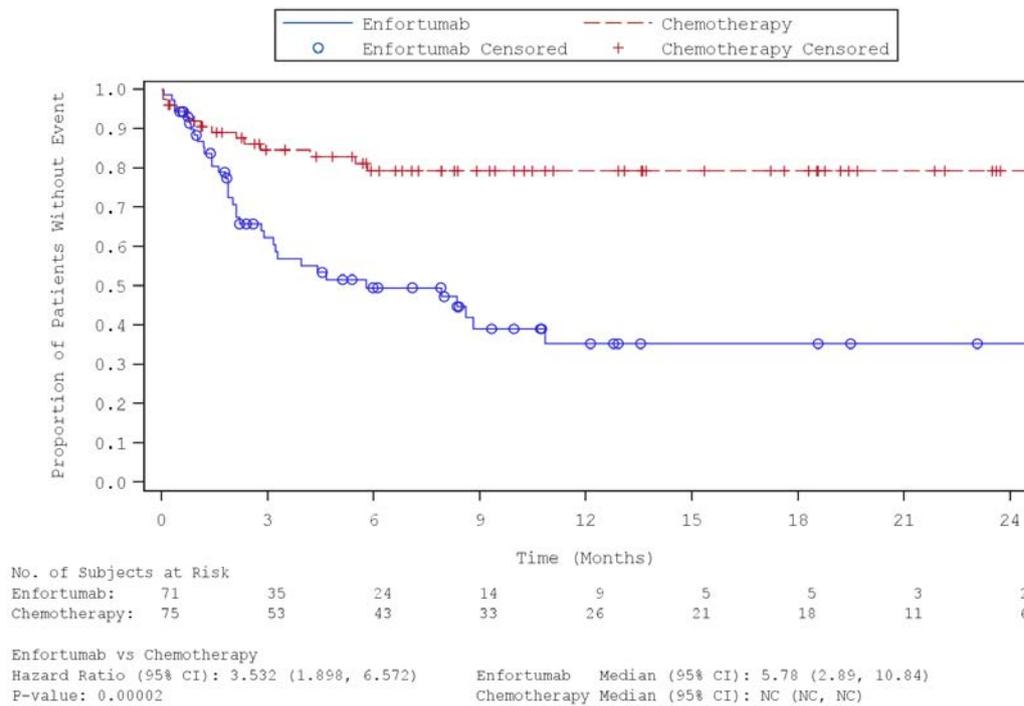


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (SMQ, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

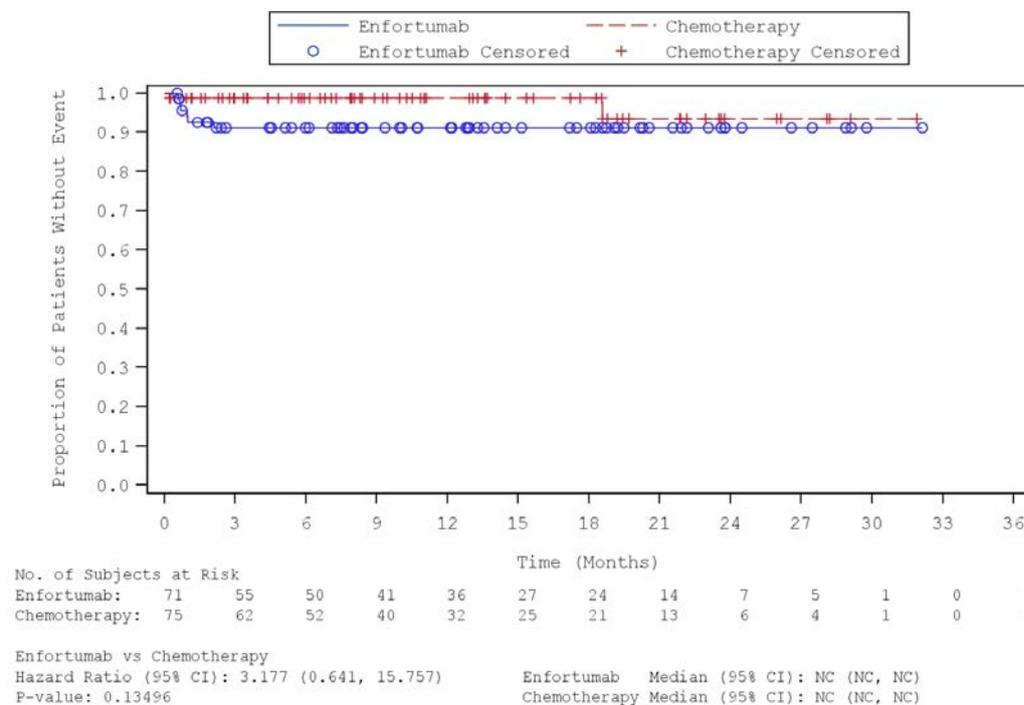


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hyperglykämie (PT, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

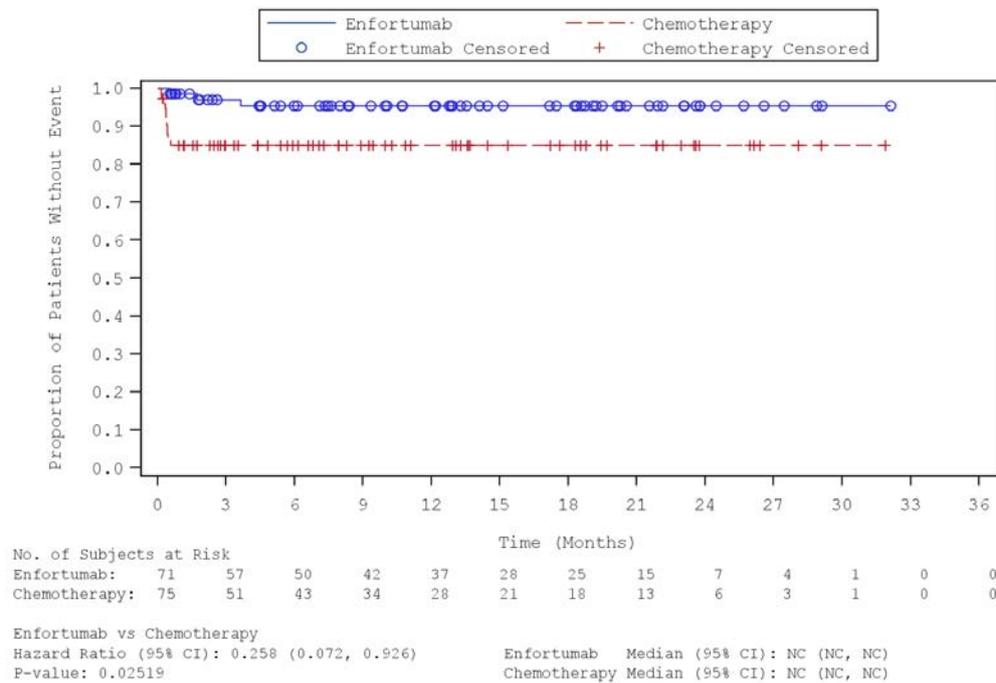


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs) –
 2. Datenschnitt 30.07.2021

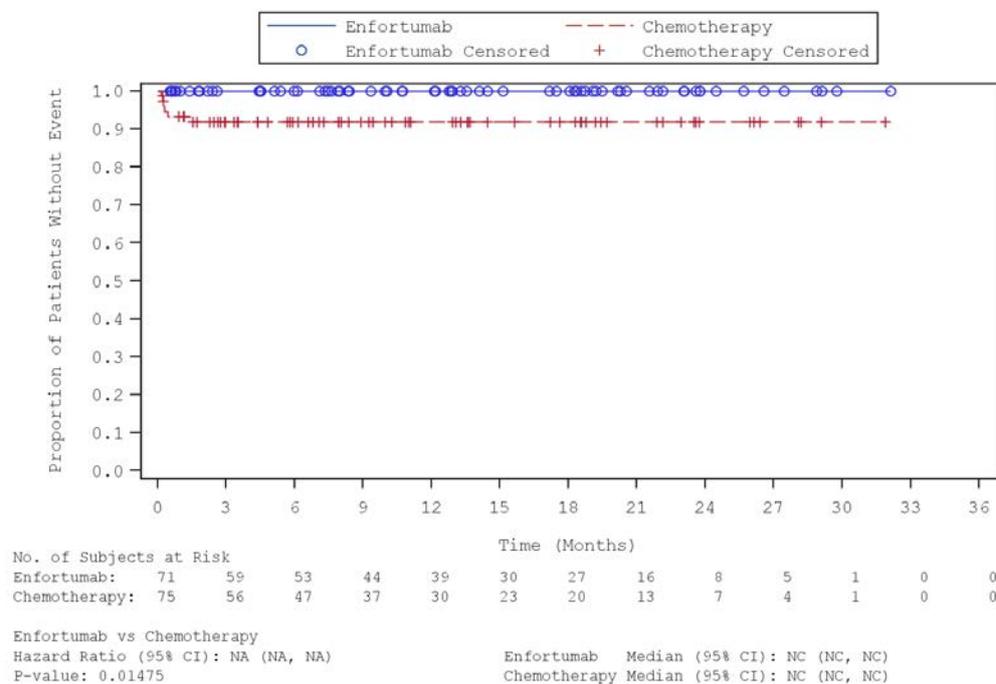


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt febrile Neutropenie (PT, schwere UEs) –
 2. Datenschnitt 30.07.2021

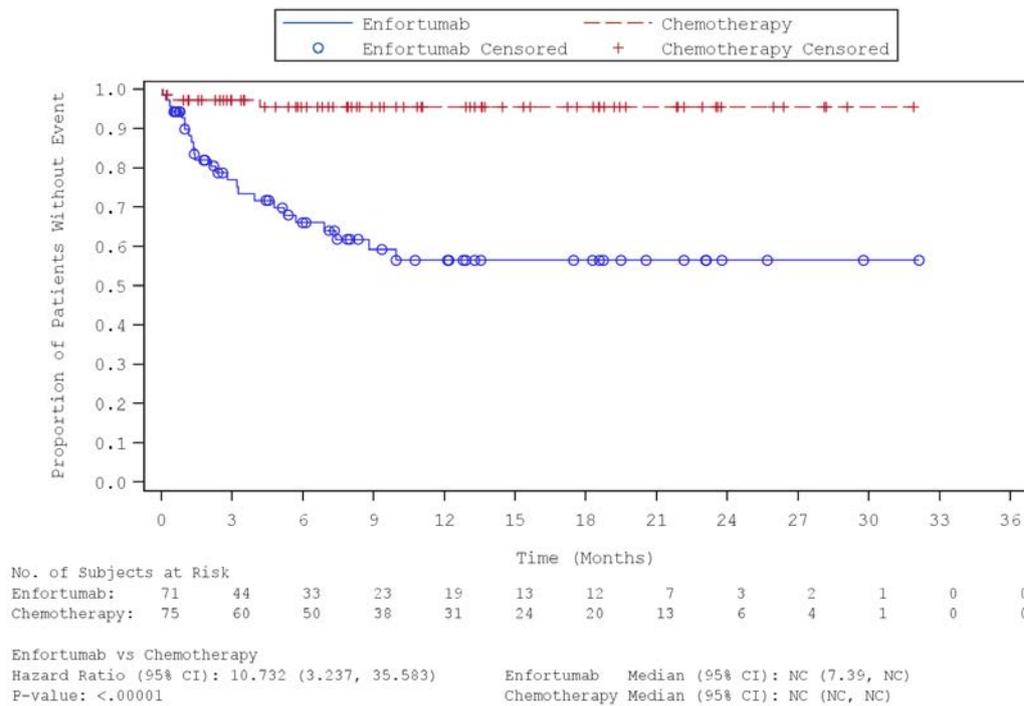


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

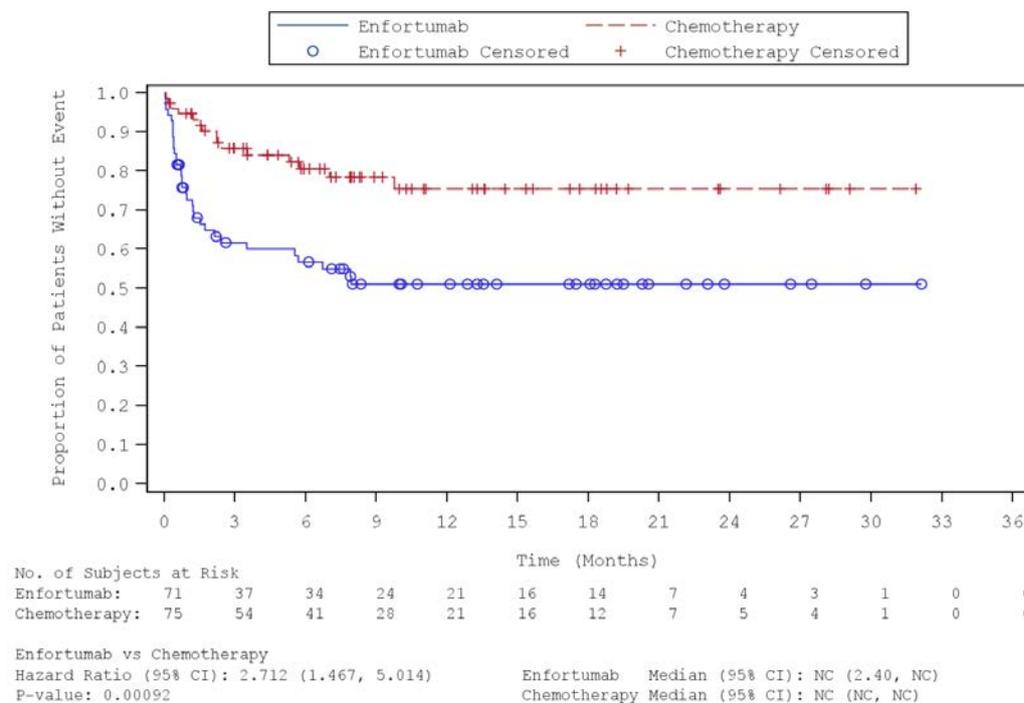


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

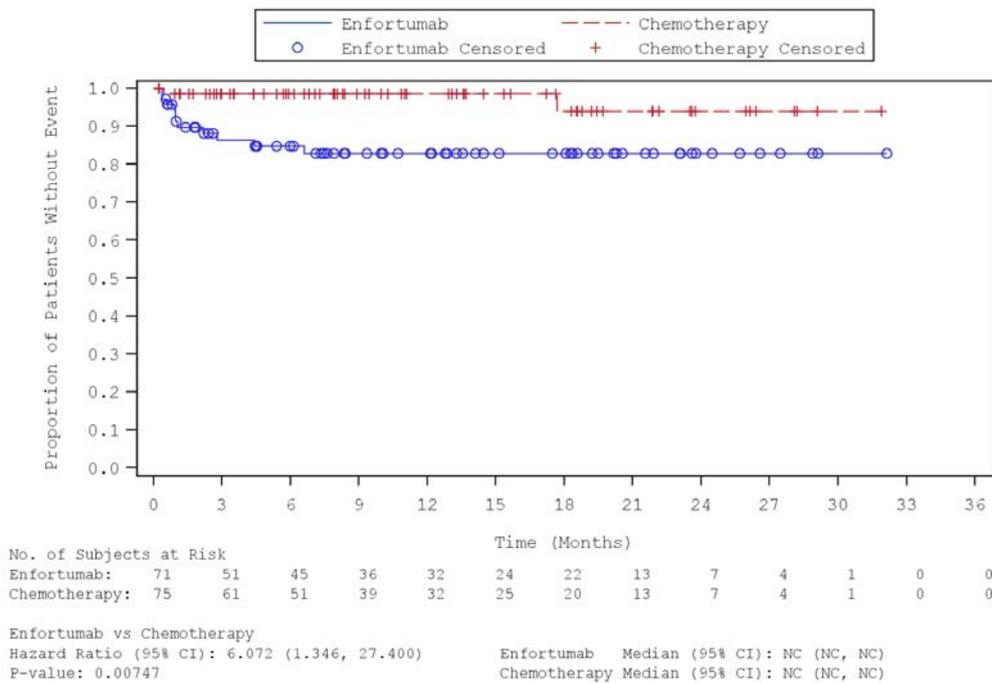


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Bindehautentzündung (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

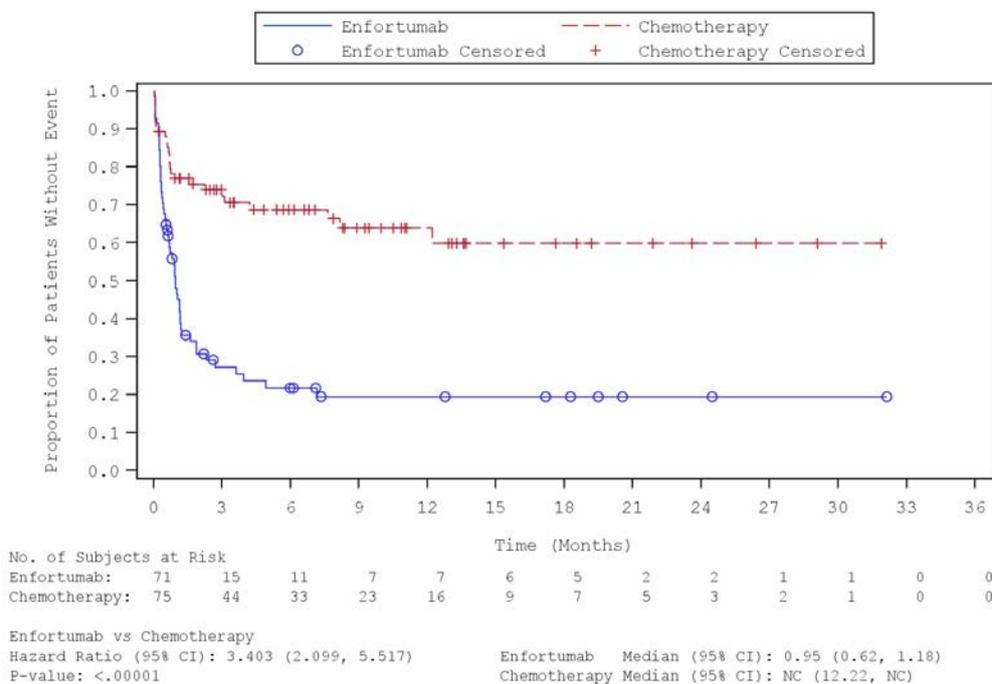


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

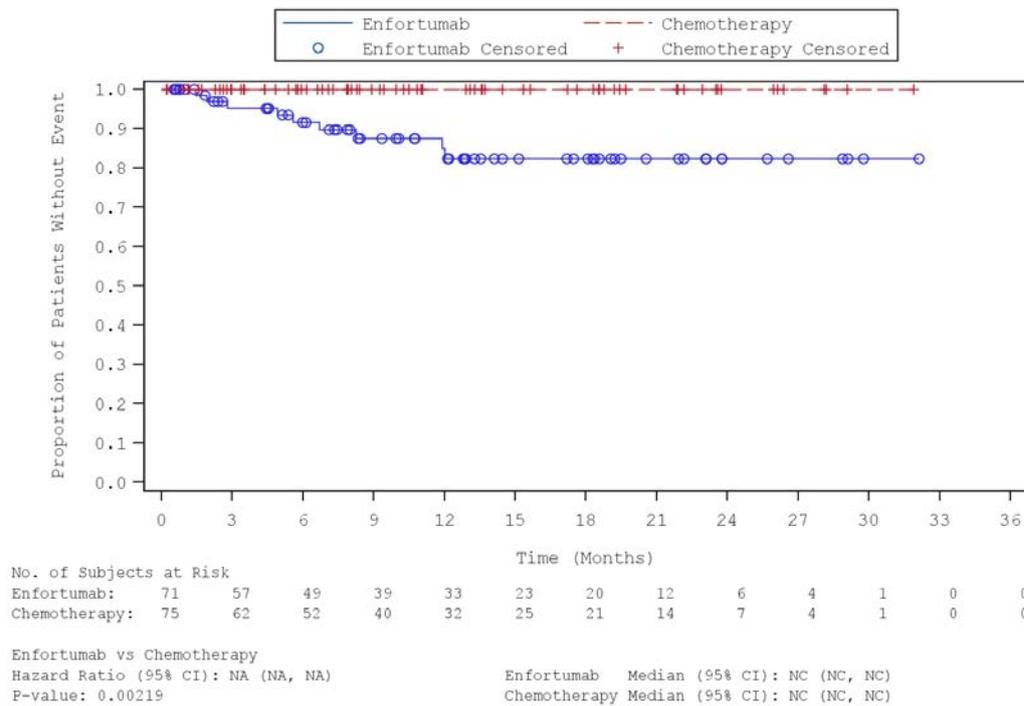


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

B.5 Subgruppenanalysen

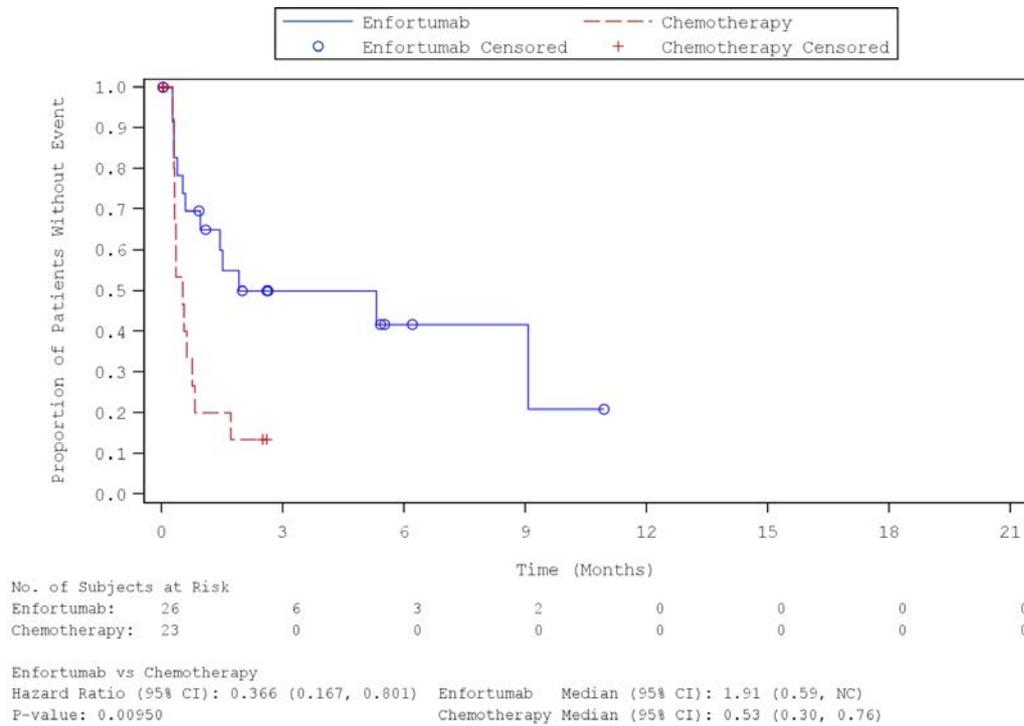


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter < 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020

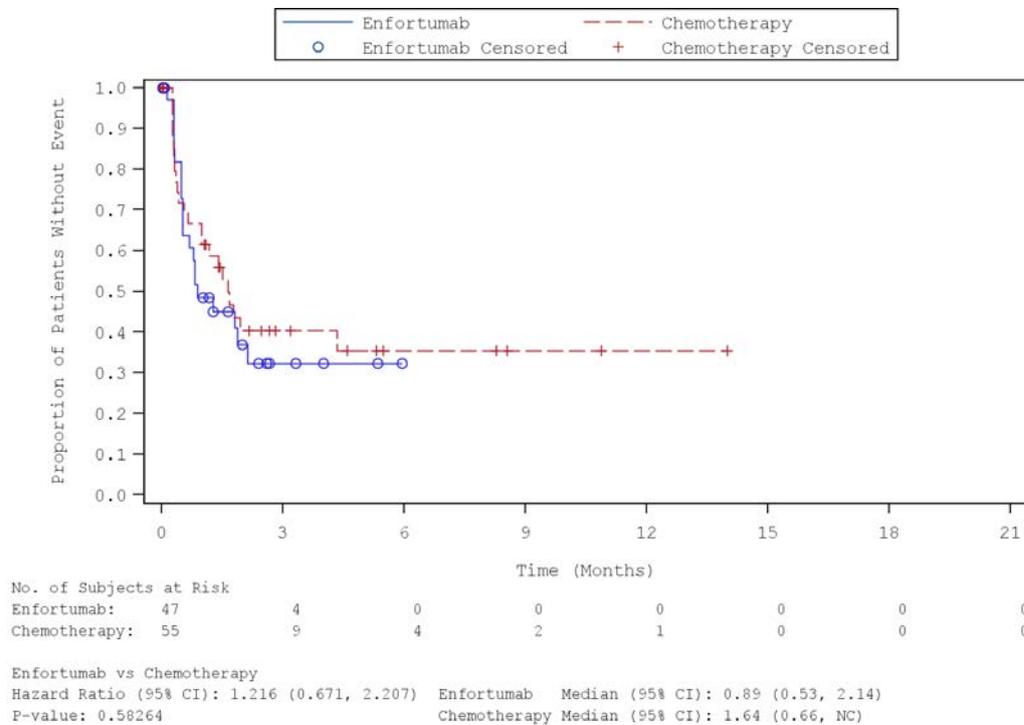


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter ≥ 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020

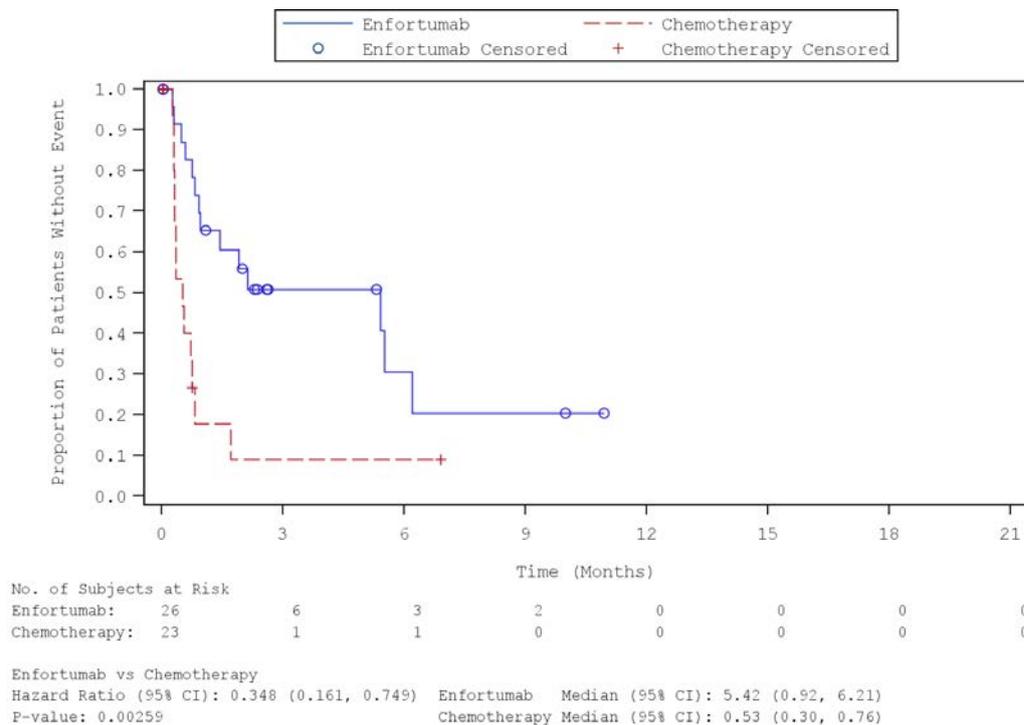


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter < 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020

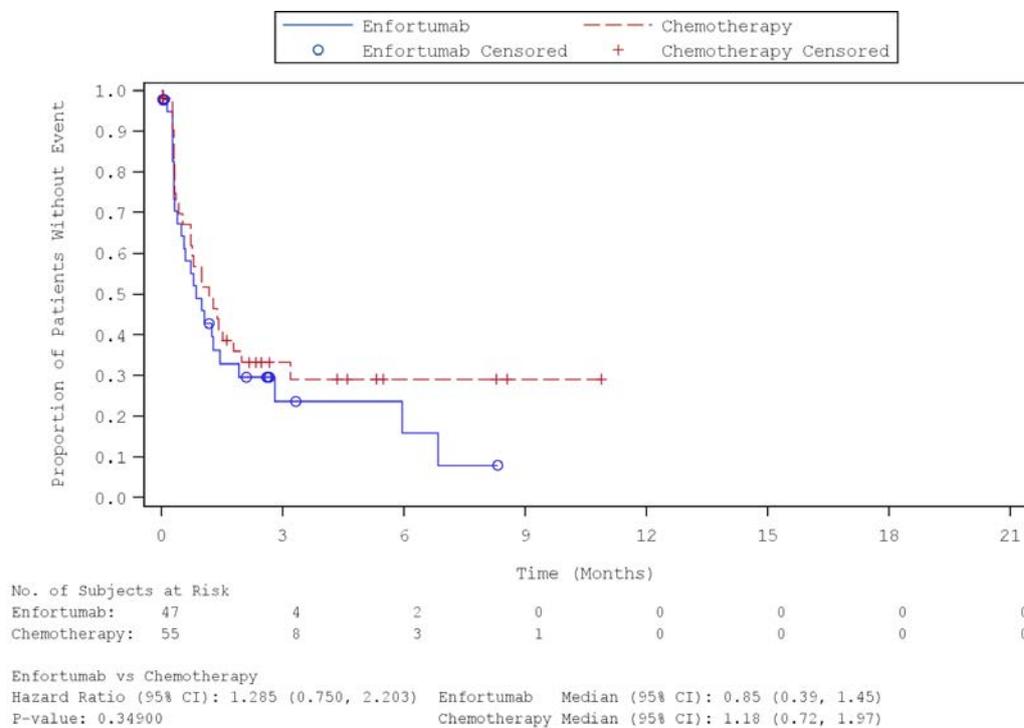


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter ≥ 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020

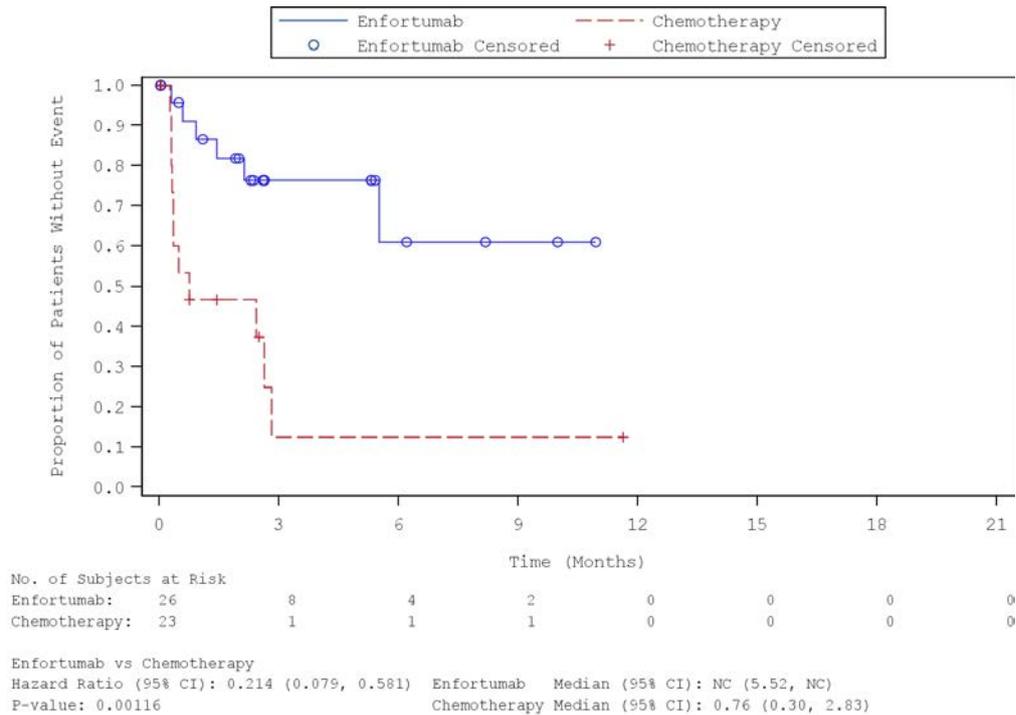


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter < 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020

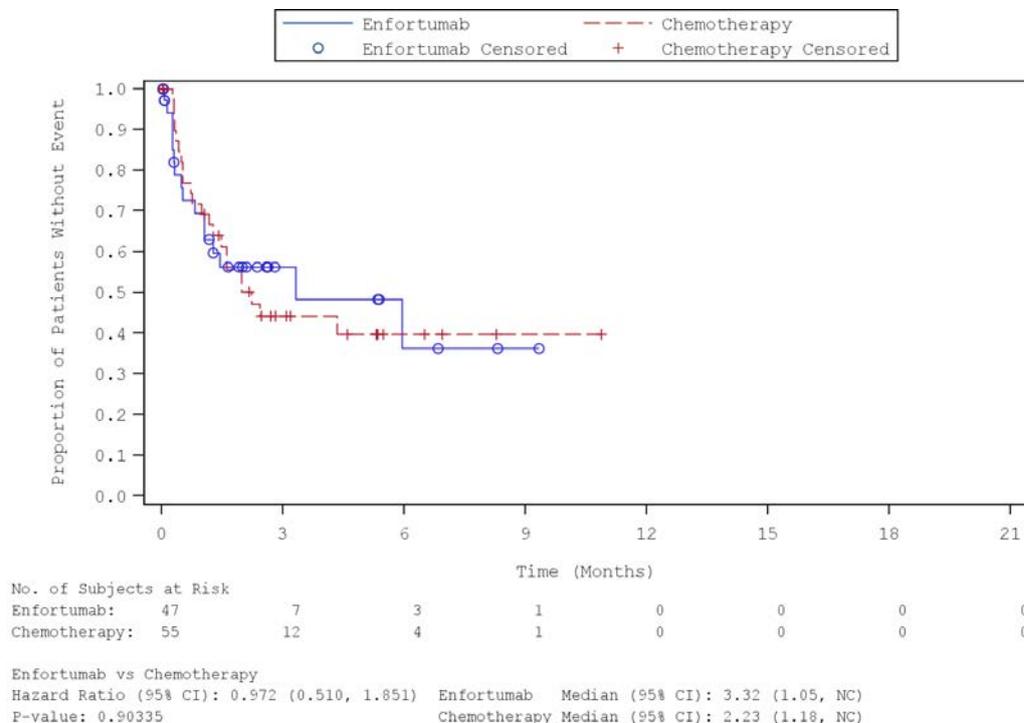


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter ≥ 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020

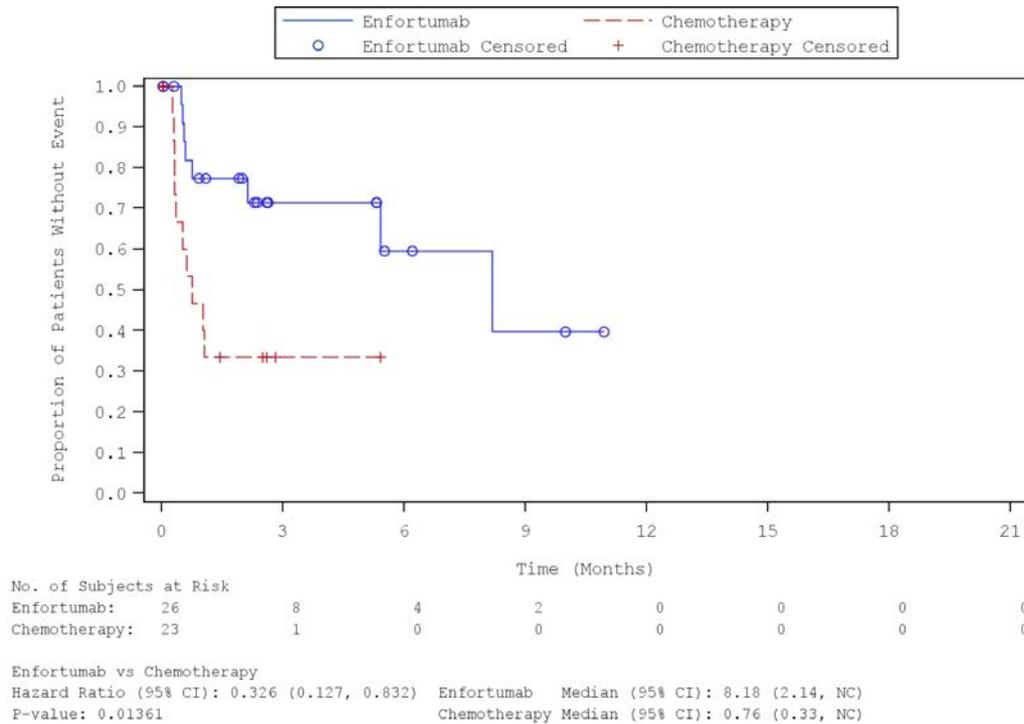


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter < 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020

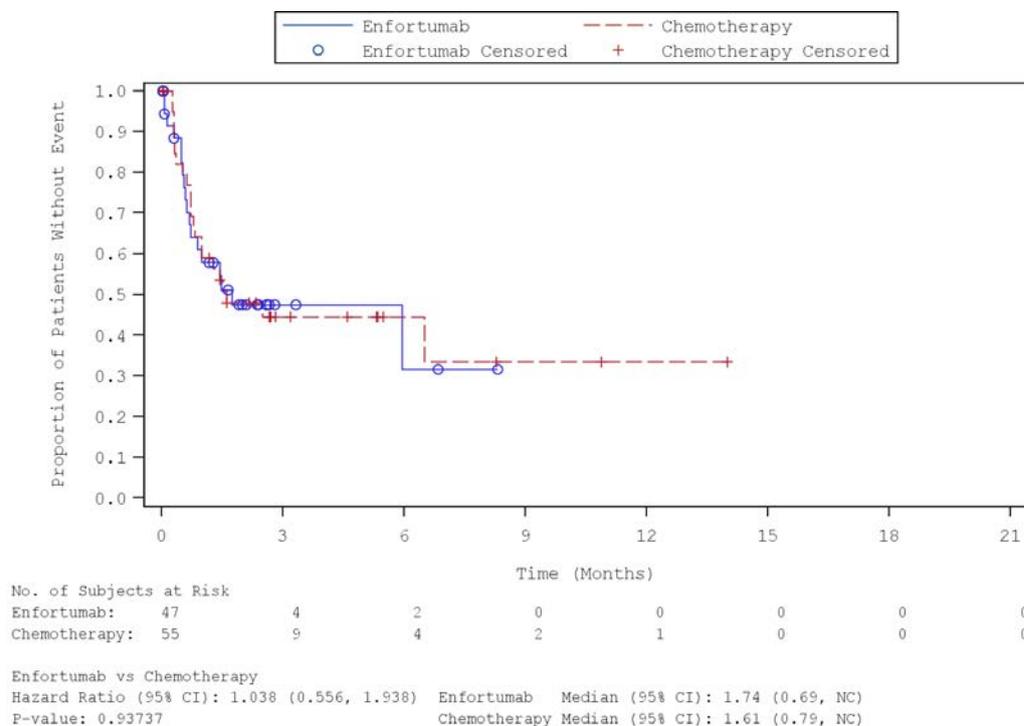


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Alter ≥ 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020

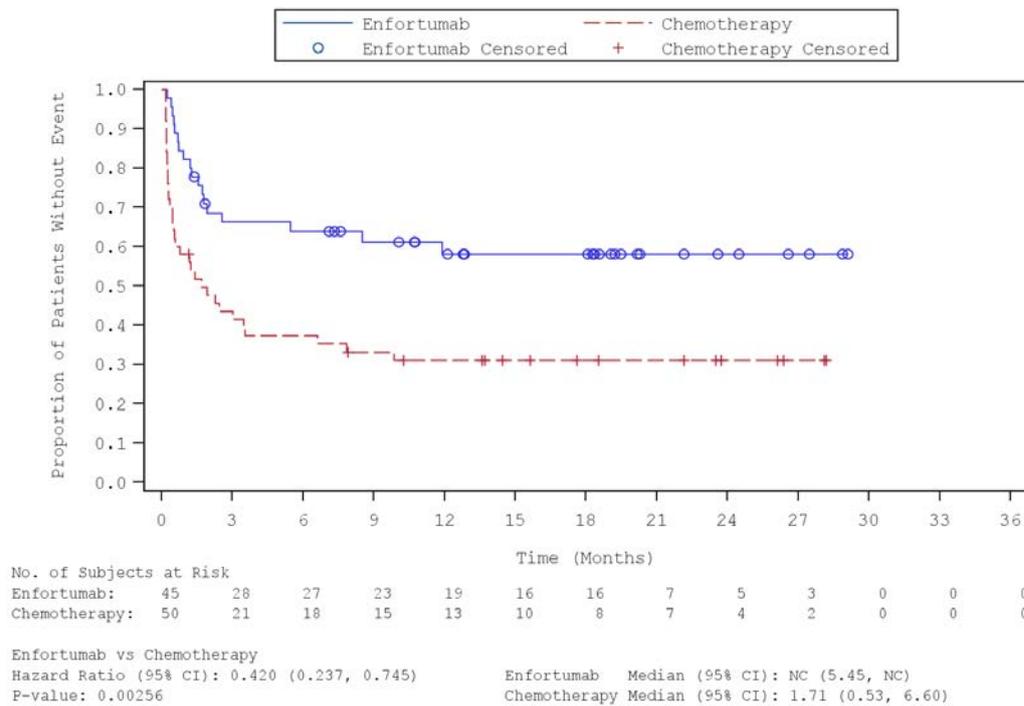


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Lebermetastasen nein – 2. Datenschnitt 30.07.2021

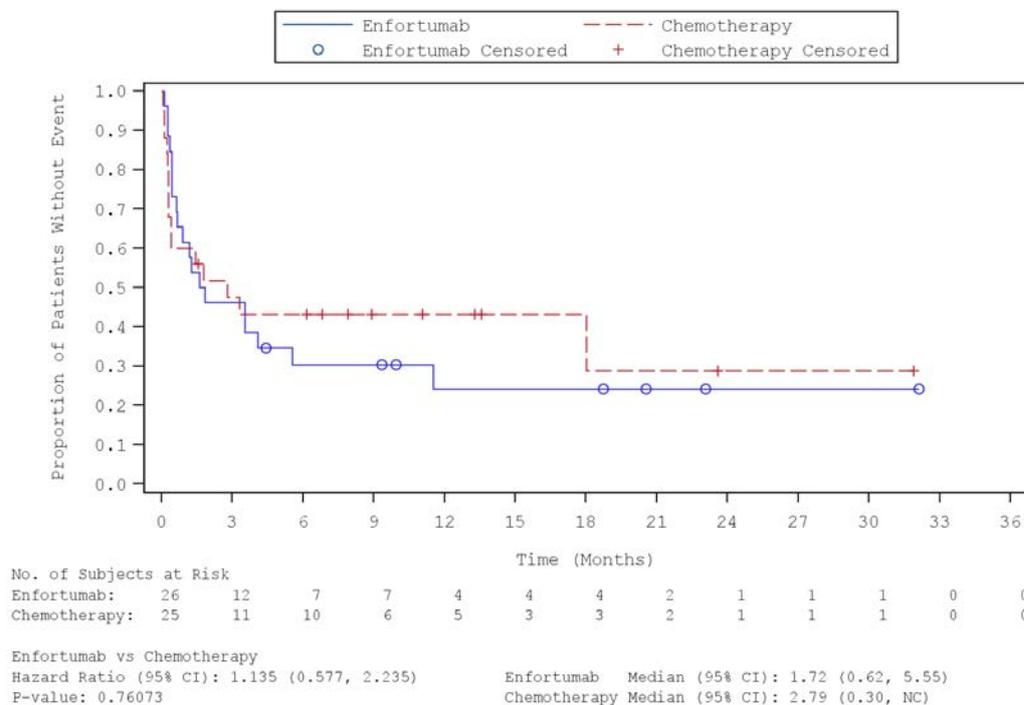


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Lebermetastasen ja – 2. Datenschnitt 30.07.2021

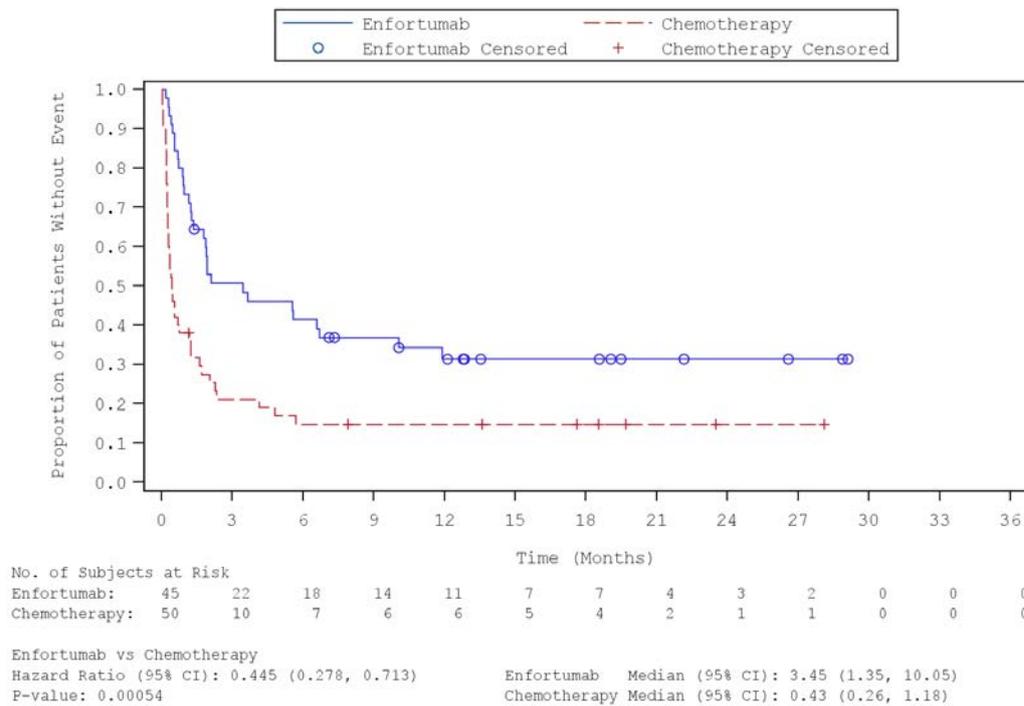


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Lebermetastasen nein – 2. Datenschnitt 30.07.2021

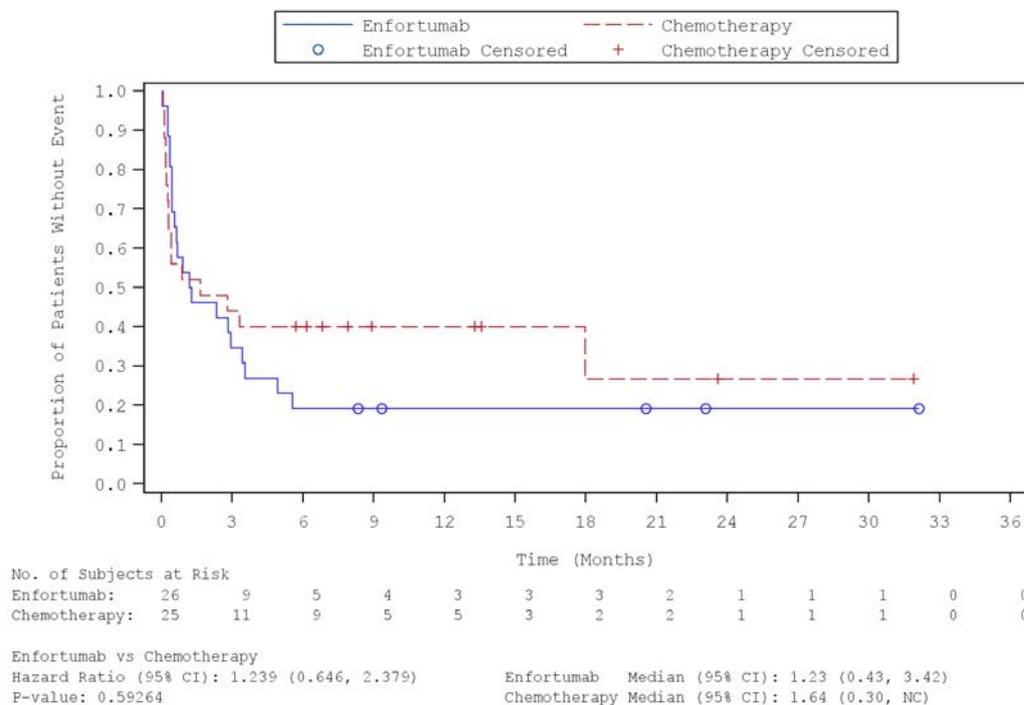


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Lebermetastasen ja – 2. Datenschnitt 30.07.2021

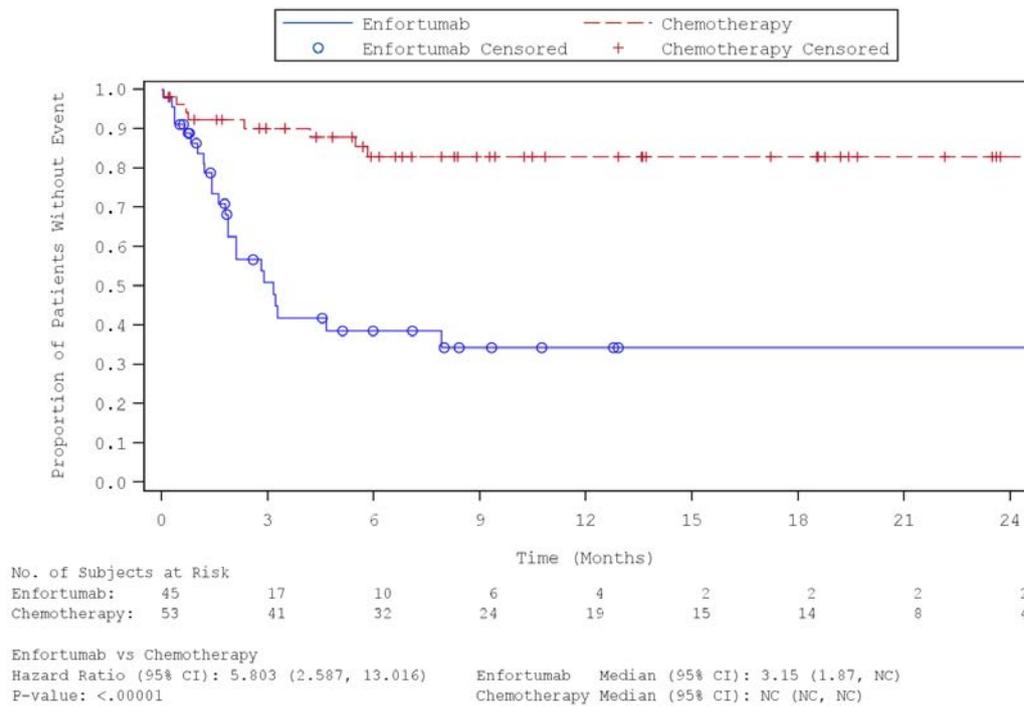


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (SMQ, UEs),
 Alter \geq 65 Jahre – 2. Datenschnitt 30.07.2021

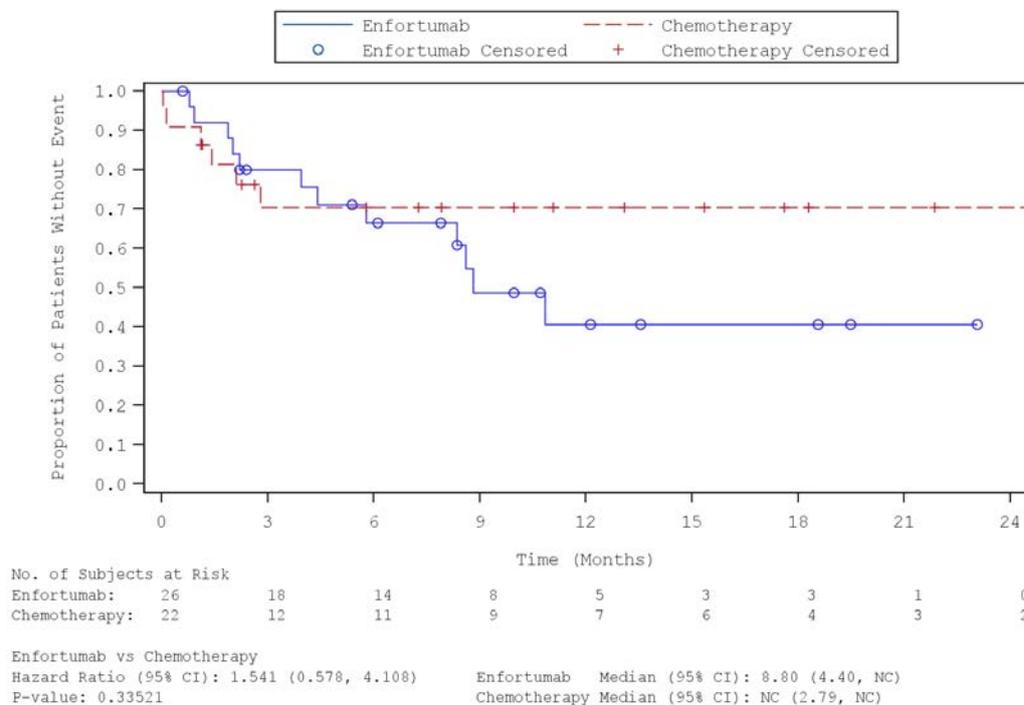


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (SMQ, UEs),
 Alter < 65 Jahre – 2. Datenschnitt 30.07.2021

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 71	Vinflunin N = 75
EV-301		
Gesamtrate UEs^c	69 (97,2)	74 (98,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (29,6)	44 (58,7)
Anämie	14 (19,7)	33 (44,0)
Neutropenie	6 (8,5)	15 (20,0)
Augenerkrankungen	25 (35,2)	3 (4,0)
Tränensekretion verstärkt	11 (15,5)	1 (1,3)
Sehen verschwommen	8 (11,3)	1 (1,3)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	55 (77,5)	59 (78,7)
Abdominalschmerz	12 (16,9)	16 (21,3)
Verstopfung	26 (36,6)	42 (56,0)
Diarrhö	32 (45,1)	15 (20,0)
Mundtrockenheit	8 (11,3)	2 (2,7)
Uebelkeit	29 (40,8)	24 (32,0)
Erbrechen	16 (22,5)	14 (18,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53 (74,6)	55 (73,3)
Asthenie	24 (33,8)	33 (44,0)
Fatigue	19 (26,8)	9 (12,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	6 (8,5)	8 (10,7)
Oedem peripher	8 (11,3)	7 (9,3)
Fieber	16 (22,5)	7 (9,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41 (57,7)	32 (42,7)
Bindehautentzündung	11 (15,5)	2 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (14,1)	4 (5,3)
Untersuchungen	28 (39,4)	28 (37,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (5,6)	9 (12,0)
Gewicht erniedrigt	8 (11,3)	9 (12,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	39 (54,9)	44 (58,7)
Appetit vermindert	30 (42,3)	33 (44,0)
Hyperglykaemie	9 (12,7)	4 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	26 (36,6)	33 (44,0)
Arthralgie	10 (14,1)	10 (13,3)
Rueckenschmerzen	5 (7,0)	8 (10,7)
Myalgie	4 (5,6)	9 (12,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (12,7)	8 (10,7)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 71	Vinflunin N = 75
Erkrankungen des Nervensystems	43 (60,6)	22 (29,3)
Dysgeusie	14 (19,7)	5 (6,7)
Periphere Neuropathie	13 (18,3)	2 (2,7)
Periphere sensorische Neuropathie	15 (21,1)	3 (4,0)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (15,5)	11 (14,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (29,6)	18 (24,0)
Haematurie	9 (12,7)	7 (9,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (28,2)	16 (21,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	53 (74,6)	25 (33,3)
Alopezie	34 (47,9)	18 (24,0)
Trockene Haut	12 (16,9)	2 (2,7)
Juckreiz	19 (26,8)	2 (2,7)
Hautausschlag	18 (25,4)	3 (4,0)
Gefaesserkrankungen	11 (15,5)	11 (14,7)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise teilweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 c. einschließlich der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 26: Häufige SUEs^a– RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin, 2. Datenschnitt 30.07.2021

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 71	Vinflunin N = 75
EV-301		
Gesamtrate SUEs^c	37 (52,1)	49 (65,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (4,2)	11 (14,7)
Febrile Neutropenie	0 (0)	6 (8,0)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	5 (7,0)	11 (14,7)
Abdominalschmerz	1 (1,4)	4 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (12,7)	11 (14,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3 (4,2)	4 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (15,5)	10 (13,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (4,2)	5 (6,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (9,9)	6 (8,0)
Progression einer boesartigen Neubildung	5 (7,0)	4 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (14,1)	9 (12,0)
Akute Nierenschädigung	6 (8,5)	3 (4,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (5,6)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise teilweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. einschließlich der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich:
 Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin, 2. Datenschnitt 30.07.2021

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 71	Vinflunin N = 75
EV-301		
Gesamtrate schwere UEs^c	51 (71,8)	58 (77,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (7,0)	20 (26,7)
Anaemie	2 (2,8)	6 (8,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	6 (8,0)
Neutropenie	3 (4,2)	11 (14,7)
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	6 (8,5)	15 (20,0)
Abdominalschmerz	0 (0)	5 (6,7)
Verstopfung	0 (0)	6 (8,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (16,9)	16 (21,3)
Asthenie	3 (4,2)	7 (9,3)
Ermuedung	3 (4,2)	4 (5,3)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3 (4,2)	5 (6,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (16,9)	8 (10,7)
Untersuchungen	4 (5,6)	12 (16,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (1,4)	5 (6,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (18,3)	14 (18,7)
Appetit vermindert	5 (7,0)	3 (4,0)
Hyperglykaemie	6 (8,5)	2 (2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (4,2)	5 (6,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (9,9)	7 (9,3)
Progression einer boesartigen Neubildung	5 (7,0)	4 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (12,7)	0 (0)
Periphere sensorische Neuropathie	5 (7,0)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (8,5)	4 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (9,9)	2 (2,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise teilweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. einschließlich der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 71	Vinflunin N = 75
EV-301		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	25 (35,2)	20 (26,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,4)	6 (8,0)
Anämie	0 (0)	1 (1,3)
Febrile Neutropenie	0 (0)	3 (4,0)
Neutropenie	0 (0)	1 (1,3)
Panzytopenie	0 (0)	1 (1,3)
Thrombozytopenie	1 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	0 (0)	3 (4,0)
Verstopfung	0 (0)	2 (2,7)
Darmverschluss	0 (0)	1 (1,3)
Dünndarmverschluss	0 (0)	1 (1,3)
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort	0 (0)	4 (5,3)
Asthenie	0 (0)	1 (1,3)
Tod	0 (0)	1 (1,3)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0)	2 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,8)	1 (1,3)
Sepsis	0 (0)	1 (1,3)
Septischer Schock	1 (1,4)	0 (0)
Bakterielle Harnwegsinfektion	1 (1,4)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,4)	0 (0)
Sturz	1 (1,4)	0 (0)
Untersuchungen	1 (1,4)	1 (1,3)
Leberenzym erhöht	1 (1,4)	0 (0)
Lipase erhöht	0 (0)	1 (1,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (2,8)	1 (1,3)
Zelltod	0 (0)	1 (1,3)
Hyperkalziämie	1 (1,4)	0 (0)
Hyperglykämie	1 (1,4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	1 (1,3)
Rückenschmerzen	0 (0)	1 (1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (4,2)	3 (4,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	3 (4,2)	2 (2,7)
Metastasen im Zentralnervensystem	0 (0)	1 (1,3)

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 71	Vinflunin N = 75
Erkrankungen des Nervensystems	11 (15,5)	0 (0)
Zerebralhämatom	1 (1,4)	0 (0)
Periphere Neuropathie	3 (4,2)	0 (0)
Periphere motorische Neuropathie	2 (2,8)	0 (0)
Periphere sensomotorische Neuropathie	1 (1,4)	0 (0)
Periphere sensorische Neuropathie	5 (7,0)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,8)	0 (0)
Akute Nierenschäden	1 (1,4)	0 (0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (1,3)
Atemnot	0 (0)	1 (1,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (5,6)	0 (0)
Dermatitis bulloes	1 (1,4)	0 (0)
Ausschlag	1 (1,4)	0 (0)
Ausschlag makulo-papulös	1 (1,4)	0 (0)
Toxischer Hautausschlag	1 (1,4)	0 (0)
a. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen b. einschließlich der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?