Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-94 Version: 1.0 Stand: 29.10.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2387

DOI: 10.60584/A26-94

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.07.2026

Interne Projektnummer

A26-94

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-94

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-94.

Schlagwörter

Enfortumab vedotin, Pembrolizumab, Harnblasentumoren, Nutzenbewertung, NCT03924895

Keywords

Enfortumab vedotin, Pembrolizumab, Urinary Bladder Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03924895

Medizinisch-fachliche Beratung

- Michael Staehler, Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München

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

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Alfred Marenbach.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Tamara Murmann-Konda
- Leonie Eilers
- Michaela Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Ana Liberman
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink
- Felix Schwarz
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Hintergrund ... 1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet ... 1
1.2 Verlauf des Projekts ... 1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung ... 2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments ... 2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ... 3
Teil I: Nutzenbewertung ... I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie ... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Enfortumab Vedotin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als neoadjuvante und im Anschluss an eine radikale Zystektomie als adjuvante Behandlung ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht infrage kommt.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2026 übermittelt.

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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den GBA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den GBA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 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 GBA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der GBA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der GBA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des GBA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 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)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom GBA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des GBA [1]). 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 Offenlegung von Beziehungen (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“. 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**
Staehler, Michael	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 Medizinprodukteher steller 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 Medizinprodukteher steller 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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

Seite

I Tabellenverzeichnis I.3
I Abbildungsverzeichnis I.5
I Abkürzungsverzeichnis I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung I.8
I 2 Fragestellung I.17
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool I.18
I 3.1 Eingeschlossene Studien I.18
I 3.2 Studiencharakteristika I.19
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen I.42
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte I.42
I 4.2 Verzerrungspotenzial I.47
I 4.3 Ergebnisse I.48
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren I.52
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.53
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene I.53
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen I.55
I 6 Literatur I.58
I Anhang A Suchstrategien I.61
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven I.62
I Anhang B.1 Mortalität I.62
I Anhang B.2 Morbidität I.62
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen I.63
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.71

I Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) I.8
Tabelle 3: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (adjuvant + neoadjuvant) I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.19
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.22
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.30
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.32
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.35
Tabelle 11: Angaben zur 1. antineoplastischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.37
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.40
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.43
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.47

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.49
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.54
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) im Vergleich zu beobachtenden Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) I.55
Tabelle 18: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.57
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab I.63
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab I.66
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab I.67
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab I.68

I Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie EV-303 ..... I.62
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des Kurativen Therapieansatzes (abgebildet über EFS) in der Studie EV-303 ..... I.62

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
BCI	Bladder Cancer Index
BICR	Blinded Independent Central Review
CT	Computer Tomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	krankheitsfreies Überleben
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EAU	European Association of Urology
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EFS	ereignisfreies Überleben
ESMO	European Society of Medical Oncology, Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
EU	Europäische Union
FACT-Bl-Cys	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder – Cystectomy
FI	Fachinformation
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MIBC	Muscle Invasive Bladder Cancer, muskelinvasives Blasenkarzinom
MIUC	Muscle Invasive Urothelial Cancer, muskelinvasives Urothelkarzinom
MMRM	Mixed effect Model of Repeated measures, linear gemischtes Modell
MRT	Magnetresonanztomografie
NYHA	New York Heart Association
PD-1	Programm Death-1-Rezeptor
PD-L1	Programmed Cell-Death-Ligand 1
PT	Preferred Term

Abkürzung	Bedeutung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie als adjuvante Behandlung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab) zur neoadjuvanten Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie als adjuvante Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkarzinom (MIBC), für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant)

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie	ein Therapieschema bestehend aus[b] ▪ radikaler Zystektomie gefolgt von ▫ beobachtendem Abwarten oder ▫ Nivolumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des muskelinvasivem Urothelkarzinoms [MIUC] infrage)
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA.

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

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird in Übereinstimmung mit dem pU die Studie EV-303 herangezogen. Die Studie EV-303 ist eine noch laufende, unverblindete RCT zum Vergleich von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie als adjuvante Behandlung im Vergleich zu radikaler Zystektomie gefolgt von beobachtendem Abwarten oder Nivolumab.

Eingeschlossen wurden erwachsenen Patientinnen und Patienten mit histologisch nachgewiesenem resezierbarem muskelinvasiven Blasenkarzinom (Tumorstadium cT2 T4aN0M0 oder T1-T4aN1M0), für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet ist oder die eine solche Therapie ablehnen.

Zusätzlich durften Patientinnen und Patienten nicht mit einer Immuntherapie, systemischen Chemotherapie, Radiochemotherapie und / oder Strahlentherapie vorbehandelt worden sein und mussten zum Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend eines Eastern Cooperative Oncology Group Perfomance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 510 Patientinnen und Patienten in die 3 Arme der Studie EV-303 eingeschlossen, von denen 344 Patientinnen und Patienten in die für die vorliegende Bewertung relevanten Studienarme randomisiert wurden: 170 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 174 in den Vergleichsarm. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation.

Im Interventionsarm erfolgte die neoadjuvante Behandlung der Studienmedikation bis zum Abschluss der Therapie (3 Zyklen), Krankheitsprogression, die zum Abschluss der radikalen Zystektomie führt, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüfärztin oder des Prüfarztes bzw. der Patientin oder des Patienten. In der adjuvanten Phase erfolgte die Behandlung für den Interventionsarm bis zum Abschluss der Therapie, Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüfärztin oder des Prüfarztes bzw. der Patientin oder des Patienten. Im Vergleichsarm wurde keine neoadjuvante Therapie eingesetzt und es erfolgte auch nach der Operation regelhaft keine adjuvante Therapie, eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab war jedoch ab Amendment 8 vom 01.11.2022 möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie EV-303 ist das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitt

Bei der Studie EV-303 handelt es sich um eine noch laufende Studie. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers zu allen Endpunkten Auswertungen zur präspezifizierten Interimsanalyse 1 vor (aktuellster Datenschnitt vom 06.06.2025). Zum Zeitpunkt des Datenschnitt waren 143 von 173 geplanten EFS-Ereignisse aufgetreten. Die vorliegende Interimsanalyse gilt als finale Analyse.

Umsetzung des beobachtenden Abwartens in der adjuvanten Phase im Vergleichsarm

Der GBA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Therapieschema aus radikaler Zystektomie gefolgt von entweder beobachtendem Abwarten oder Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko und PD-L1 ≥ 1 %) als alternative Therapieoptionen festgelegt.

In der vom pU vorgelegten Studie EV-303 hat die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (83 %) in der adjuvanten Phase keine aktive Therapie erhalten, während 17 % der Patientinnen und Patienten eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab erhalten haben. Damit entspricht die Therapiestrategie bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten beobachtendem Abwarten.

Die in der Studie EV-303 erfolgten Untersuchungen zur Bewertung des Gesundheitszustandes bzw. der Erkennung von Rezidiven nach radikaler Zystektomie entsprachen weitestgehend den Empfehlungen der S3-Leitlinie. Das Vorgehen in der Studie stellt eine hinreichende Umsetzung von beobachtendem Abwarten dar.

Adjuvante Therapie mit Nivolumab im Vergleichsarm

Der GBA hat Nivolumab für Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko und PD-L1-Expression ≥ 1 % nach radikaler Zystektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie neben beobachtendem Abwarten festgelegt. Im Vergleichsarm der Studie EV-303 erhielten 17 % der Patientinnen und Patienten eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab.

Die Zulassung von Nivolumab ist in der EU auf Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % beschränkt. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich nicht beurteilen, ob die Patientinnen und Patienten die Nivolumab in der Studie erhalten haben, die Kriterien der Zulassung in Deutschland – insbesondere bezüglich des PD-L1-Status – erfüllten. Darüber hinaus geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, zu welchem Zeitpunkt nach der Zystektomie die Behandlung mit Nivolumab eingeleitet wurde. Da insgesamt nur ein kleiner Anteil der Patientinnen und Patienten überhaupt Nivolumab erhalten hat, wird nicht davon ausgegangen, dass ein potenzieller abweichender Einsatz zur europäischen Zulassung einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm betrifft. Daher bleibt dies ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung. Gleichzeitig lässt sich anhand der vorliegenden

Informationen auch nicht beurteilen, für wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, aufgrund ihres PD-L1-Tumorstatus eine adjuvante Therapie mit Nivolumab grundsätzlich infrage gekommen wäre.

Endpunkte aus mehreren Endpunktkategorien sind nicht verwertbar

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt eine radikale Zystektomie ± (neo)adjuvante Therapie einen kurativen Ansatz dar. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung als patientenrelevant erachtet. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt EFS sind jedoch nicht geeignet, den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zu beurteilen und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Um das Scheitern des kurativen Ansatzes sinnvoll bewerten zu können, ist grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung erforderlich. Diese sollte zum einen den Hochrisikozeitraum abdecken und zum anderen auch hinreichend lange über das Ende der Therapie hinausgehen. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass nach Absetzen der Behandlung Rezidive tatsächlich verhindert werden und nicht nur verzögert auftreten.

Sowohl die S3-Leitlinie als auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie (DGHO) empfehlen nach radikaler Zystektomie eine bildgebende Nachsorge für bis zu 5 Jahren, wobei die Mehrzahl der Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach der radikalen Zystektomie auftreten. Zwischen dem Einschluss der letzten Patientinnen und Patienten im Juni 2024 und dem vorliegenden Datenschnitt im Juni 2025 lagen lediglich 12 Monate. Die kurze Beobachtungsdauer zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven, in denen ab Monat 12 gehäuft administrative Zensierungen auftreten. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die gesamte Studiendauer betrug etwa 20 vs. 17 Monate, was bedeutet, dass 50 % der Patientinnen und Patienten jeweils kürzer beobachtet wurden. Die mediane Nachbeobachtung nach Ende der adjuvanten Phase im Interventionsarm beträgt zudem nur 13,6 Monate. Im Vergleichsarm betrug die mediane Nachbeobachtung nach Zystektomie etwa 16 Monate. Entsprechende Angaben zu Patientinnen und Patienten, die Nivolumab erhalten haben liegen nicht vor.

Insgesamt wird auf Grundlage der vorliegenden Angaben davon ausgegangen, dass der Zeitraum der Nachbeobachtung bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nicht den Hochrisikozeitraum abdeckt. In welchem Umfang Rezidive nach dem Absetzen der Therapie im Interventionsarm auftreten, kann nicht hinreichend sicher beurteilt werden. Dasselbe gilt auch für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die nach der Zystektomie keine aktive Behandlung erhalten haben. Diese Einschätzung wird auch dadurch gestützt, dass sich in der Kaplan-Meier-Kurve zum EFS bis zum vorliegenden Datenschnitt noch kein stabiles Plateau ausgebildet hat.

Patientenberichtete Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zu der EQ-5D visuellen analog Skala (VAS), dem Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy (FACT-Bl-Cys) und dem Bladder Cancer Index (BCI) mittels eines linearen gemischten Modells (MMRM) vor.

Aufgrund der Kopplung der Erhebung an die unterschiedlichen Therapieschemata und auch dem deutlich früheren Zeitpunkt der Zystektomie im Vergleichsarm erfolgten die Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte in den Behandlungsarmen bereits zu Studienbeginn sowie im weiteren Studienverlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Dadurch wurden die patientenberichteten Endpunkte im Interventionsarm insgesamt häufiger erhoben als im Vergleichsarm. Ein sinnvoller Vergleich zwischen den Behandlungsarmen ist dadurch nicht möglich. Um in Studien mit einem Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien sinnvolle Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte zu ermöglichen, sollten die Erhebungszeitpunkte nicht an einzelne Therapieabschnitte gekoppelt sein, sondern ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung für beide Behandlungsarme gleich festgelegt werden. Hierfür ist es erforderlich sinnvolle Erhebungszeitpunkte für die jeweilige Studiensituation vorab zu planen.

Hinzu kommt, dass bereits zu Baseline bei mehr als 25 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm fehlende Werte vorliegen und sich die Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen um mehr als 15 Prozentpunkte unterscheiden. Auch im weiteren Studienverlauf sind die Rücklaufquoten gering und differenziell: schon in Woche 9 nach Operation (im Interventionsarm: die 5. Erhebung, im Vergleichsarm: die 2. Erhebung) liegt sie bei nur etwa 60 % im Vergleichsarm und etwa 75 % im Interventionsarm.

In der Gesamtschau werden die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte wegen der zwischen den Studienarmen unterschiedlichen Erhebungen sowie hohem und differenziellem Anteil fehlender Werte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf eine Prüfung der Eignung und Validität von FACT-Bl-Cys und BCI wurde verzichtet.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

In der Studie EV-303 wurden UEs zwischen den Studienarmen unterschiedlich erhoben: Im Interventionsarm ab der Randomisierung bis zur letzten Gabe der Studienmedikation in der adjuvanten Phase (zuzüglich 30 [UEs] bzw. 90 [Schwerwiegende UEs; SUEs] Tage) und im Vergleichsarm ab Durchführung der Operation zuzüglich 30 [UEs] bzw. 90 [SUEs] Tage. Aus dem unterschiedlichen Beginn und Dauer der Erhebung von UEs ergeben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen. Der pU legt daher für die Auswertung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. Dies ist

grundsätzlich sachgerecht, da bei deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern Auswertungen mittels relativer Risiken nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Hinzu kommt allerdings, dass die Zystektomie bei Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm deutlich früher durchgeführt wurde. Dies führt dazu, dass UEs der Operation im Vergleichsarm zu einem deutlich früheren Zeitpunkt auftreten. Aufgrund der unterschiedlichen Zeitpunkte der Operation und der daran anknüpfenden Erhebung der UEs können Unterschiede in den Ereigniszeitanalysen somit durch das Studiendesign bedingt sein und lassen sich nicht eindeutig als Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen interpretieren. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen sind daher für diese Endpunkte nicht interpretierbar. Wegen der aufgrund des Studiendesigns zwischen den Studienarmen absehbar deutlich ungleichen Beobachtungsdauer und der Verschiebung der Therapieabschnitte wäre in der Studie EV-303 für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen eine feste Beobachtungsdauer sinnvoll gewesen. Dies hätte Auswertungen mittels eines relativen Risikos ermöglicht.

Aufgrund des Vergleichs einer Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, mit jeweils umfassend untersuchten Nebenwirkungsprofilen einzelner Wirkstoffe, im Interventionsarm und dem beobachtenden Abwarten bei über 80 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ist aber von Belastungen durch die zusätzliche medikamentöse Therapie und damit verbundenen Nebenwirkungen auszugehen, so dass ein höherer Schaden der Intervention nicht ausgeschlossen werden kann. Dies wird bei der Gesamtabwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EV-303 als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von deutlichen Mängeln beim Einsatz adäquater Folgetherapien insbesondere im Vergleichsarm.

Für die Endpunkte Scheitern des kurativen Therapieansatzes, Gesundheitszustand, und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, und die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor, sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse entfällt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, das jedoch nicht zu einer geringeren Aussagesicherheit führt. Die deutlichen Mängel bei Folgetherapien

stellen den beobachteten großen Effekt nicht gänzlich infrage. Das Ausmaß des Effektes kann jedoch in der vorliegenden Situation nicht quantifiziert werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Es ergibt sich ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Studie EV-303 liegen deutliche Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien vor, insbesondere aufgrund von fehlendem Einsatz von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleichsarm. Aufgrund des Vorliegens eines großen Effekts können die Ergebnisse zum Gesamtüberleben dennoch zur Bewertung herangezogen werden, werden jedoch als eingeschränkt interpretierbar eingeschätzt, sodass die Ausmaßbestimmung für diesen Endpunkt nicht möglich ist.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Die Ergebnisse für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes sind nicht verwertbar. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für den Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, und weitere spezifische UEs

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigt sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein positiver Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben. Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist jedoch durch deutliche Mängel bei der Anwendung von Folgetherapien erheblich eingeschränkt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für das Gesamtüberleben als nicht quantifizierbar bewertet. Für keine weitere Endpunktkategorie liegen verwertbare Daten vor: Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten sind aufgrund von zwischen den Studienarmen nicht vergleichbarer Erhebung sowie zu niedrigen und differenziellen Rücklaufquoten nicht verwertbar und die Ergebnisse zu Nebenwirkungen können nur qualitativ bei der Abwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt werden. Dabei lässt sich in der vorliegenden spezifischen Situation ein höherer Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der zusätzlichen medikamentösen Belastung der Patientinnen und Patienten nicht ausschließen, vielmehr bleibt offen, wie gravierend diese zusätzlichen Belastungen sind. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass weder der Mangel bei den eingesetzten Folgetherapien noch ein potenzieller Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen den Vorteil beim Gesamtüberleben gänzlich infrage stellen. Allerdings ist eine umfassende Gesamtabwägung zum Zusatznutzen auf der vorliegenden, sehr eingeschränkten Datenbasis deutlich erschwert. Hinzukommt, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben, den einzigen Endpunkt mit verwertbaren Daten, das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar ist. In der vorliegenden Datensituation wird dennoch von einem Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ausgegangen. Aufgrund der Gesamtheit der beschriebenen Limitationen ist jedoch die Aussagesicherheit reduziert, sodass sich in der Gesamtabwägung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten lässt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 3: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie	ein Therapieschmema bestehend aus[b] ▪ radikaler Zystektomie gefolgt von ▫ beobachtendem Abwarten oder ▫ Nivolumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des muskelinvasivem Urothelkarzinoms [MIUC] infrage)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.

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

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab) zur neoadjuvanten Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie als adjuvante Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (adjuvant + neoadjuvant)

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie	ein Therapieschema bestehend aus[b] ▪ radikaler Zystektomie gefolgt von ▫ beobachtendem Abwarten oder ▫ Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des muskelinvasiven Urothelkarzinoms [MIUC])
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA.

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 dem Einschlusskriterium des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Enfortumab vedotin + Pembrolizumab (Stand zum 22.06.2026)
- bibliografische Recherche zu Enfortumab vedotin + Pembrolizumab (letzte Suche am 07.05.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Enfortumab vedotin + Pembrolizumab (letzte Suche am 12.05.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Enfortumab vedotin + Pembrolizumab (letzte Suche am 07.05.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Enfortumab vedotin + Pembrolizumab (letzte Suche am 30.07.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant)

Studie	**Studienkategorie**			**Verfügbare Quellen**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	**Gesponserte Studie[a] (ja / nein)**	**Studie Dritter (ja / nein)**	**Studien-bericht (ja / nein [Zitat])**	**Register-einträge[b] (ja / nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[c] (ja / nein [Zitat])**
EV-303[d] (KEYNOTE-905)	ja	nein[e]	nein	ja [2]	ja [3-5]	ja [6,7]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des GBA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Der offizielle Sponsor der Studie ist Merck Sharp & Dohme LLC, Astellas ist als Kollaborateur an der Studie beteiligt und hat die Studienmedikation zur Verfügung gestellt.

GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
EV-303	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkarzinom[b], die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht infrage kommt[c] ▪ nicht vorbehandelt mit systemischer Chemotherapie, Radiochemotherapie, Strahlentherapie oder Immuntherapie ▪ ECOG-PS ≤ 2	▪ Interventionsarm ▫ neoadjuvant: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ▫ radikale Zystektomie ▫ adjuvant: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (N = 174) ▪ Vergleichsarm ▫ radikale Zystektomie ▫ adjuvant: beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (N = 170) ▪ nicht relevanter Studienarm: ▫ Pembrolizumab (perioperativ) (N = 166)[d]	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: Interventionsarm ▪ neoadjuvant: 9 Wochen (3 Zyklen) ▪ radikale Zystektomie: innerhalb von 12 Wochen nach Randomisierung ▪ adjuvant (nur bei Durchführung der Zystektomie und einer vollständigen Resektion): bis zu 42 Wochen (6 Zyklen Enfortumab Vedotin, 14 Zyklen Pembrolizumab) oder bis zu einem EFS-Ereignis[e], Rückzug der Einwilligung, nicht akzeptabler Toxizität oder Entscheidung der Prüfärztin oder des Prüfarztes Vergleichsarm ▪ radikale Zystektomie: innerhalb von 8 Wochen nach Randomisierung ▪ beobachtendes Abwarten oder adjuvant Nivolumab[f] Beobachtung[g]: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Ende der Studie	242 Studienzentren in: Argentinien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Polen, Russland, Schweden, Singapur, Südkorea, Spanien, Thailand, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2019–laufend Datenschnitt: 06.06.2025[h]	primär: EFS sekundär: Gesamt-überleben, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. histologisch und / oder durch Bildgebung nachgewiesen und für eine Resektion als geeignet eingestuft gemäß den Richtlinien der AUA / ASTRO / ASCO / SUO
c. Cisplatin galt als ungeeignet für Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen: ECOG-PS von ≥ 2; Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) 30–59 ml/min; audiometrischer Hörverlust (CTCAE-Grad ≥ 2); Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III. Nach Amendment 5 des Studienprotokolls vom 25.01.2022 wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die Cisplatin geeignet war, die aber eine Cisplatin Therapie abgelehnt haben.
d. Die Randomisierung erfolgte in 2 Stufen. In Stufe 1 wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die Studienarme Pembrolizumab (perioperativ) bzw. radikale Zystektomie randomisiert. In Stufe 2 erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 mit dem zusätzlichen Interventionsarm Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, welcher mit Amendment 1 (22.06.2020) eingefügt wurde. Mit Amendment 8 (01.11.2022) wurde die Aufnahme in den Pembrolizumab-Monotherapie Arm gestoppt. Der Pembrolizumab-Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht weiter dargestellt. Für die vorliegende Bewertung hat der pU nur die Patientenpopulation aus Stufe 2 vorgelegt.
e. Operationalisierung EFS: Radiografische Krankheitsprogression mit Ausschluss einer kurativen Operation vor RC+PLND (BICR); keine Operation bei residualer muskelinvasiver / radiografischer Erkrankung (Biopsie Bestätigung erforderlich); makroskopische Resterkrankung bei OP; lokale oder Fernrezidive nach RC+PLND (CT / MRT durch BICR oder Biopsie; CT / MRT ausreichend, wenn Biopsie nicht sicher möglich); Tod jeglicher Ursache.
f. Für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko nach radikaler Zystektomie kann Nivolumab gemäß lokaler Fachinformation als adjuvante Therapie eingesetzt werden, sofern es vor Ort verfügbar und von der Prüfärztin oder dem Prüfarzt als geeignet eingestuft ist. Nivolumab ist jedoch nicht Teil der Studienmedikation.
g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.
h. Erste präspezifizierte Interimsanalyse geplant nach 173 EFS-Ereignissen und durchgeführt nach Auftreten von 143 EFS-Ereignissen (83 %). Da zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Ergebnisse zum EFS, Gesamtüberleben, und pCR statistisch signifikant waren, gilt die erste Interimsanalyse gemäß Studienplanung als finale Analyse.

ASCO: American Society of Clinical Oncology; ASTRO: American Society for Radiation Oncology; AUA: American Urological Association; BICR: Blinded Independent Central Review; CT: Computertomografie; CTCAE: Commom Terminology Criteria Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EFS: ereignisfreies Überleben; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; OP: Operation; pCR: pathologische Komplettremission; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RC: Radikale Zystektomie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUO: Society of Urologic Oncology; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
EV-303	neoadjuvante Therapie Zyklus 1-3 ▪ Enfortumab Vedotin, 1,25 mg/kg KG[a], i. v. an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus + ▪ Pembrolizumab, 200 mg, i. v. an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus radikale Zystektomie inklusive pelviner Lymphknotenadenektomie[b] adjuvante Therapie[c] Zyklus 1–6 ▪ Enfortumab vedotin, 1,25 mg/kg KG[a], i. v. an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus + Zyklus 1–14 ▪ Pembrolizumab, 200 mg, i. v. an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus	radikale Zystektomie inklusive pelviner Lymphknotenadenektomie[d] beobachtendes Abwarten **oder** adjuvante Therapie Nivolumab (keine Angaben im Studienprotokoll zum Therapieregime, Behandlung soll gemäß der lokal gültigen Fachinformation erfolgen)
	Dosisanpassung: ▪ Enfortumab Vedotin: Dosisreduktion[e] auf 1 mg/kg oder 0,75 mg/kg oder Dosisunterbrechung bis zu 42 Tage bei Toxizität erlaubt gemäß Fachinformation ▪ Pembrolizumab: keine Dosisänderung erlaubt; Unterbrechung bei Toxizität erlaubt ▪ An Tag 1 eines Zyklus konnte bei Bedarf die Gabe beider Komponenten (Enfortumab + Pembrolizumab) nach Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes unterbrochen werden. ▪ bei Abbruch einer Therapiekomponente wegen Toxizität, konnte die andere Komponente in der adjuvanten Phase weitergeführt werden	▪ Nivolumab: (keine Angaben im Studienprotokoll zu Dosisanpassungen, Behandlung soll gemäß der lokal gültigen Fachinformation erfolgen)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Therapie einschließlich Monomethyl-Auristatin E (MMAE)-basierte Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs), Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoffe, Radiochemotherapie ▪ Strahlentherapie zur Behandlung eines MIBC / NMIC ▪ partielle Zystektomie der Blase zur Entfernung von NMIBC oder MIBC **Nicht erlaubte Begleitbehandlung** ▪ systemische antineoplastische Chemotherapie oder Biologika ▪ jegliche andere Immuntherapie, andere auf MMAE basierenden Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, Prüfpräparate oder Strahlentherapie **Erlaubte Begleitbehandlung** ▪ systemische Glucocorticoide erlaubt nur zur Behandlung von immunbedingten UEs, Vorbeugung von Infusionsreaktionen oder als Kurzbehandlung von Begleiterkrankungen ▪ Die prophylaktische Gabe von G-CSF gemäß lokalem Standard	

a. maximal 125 mg
b. Bei fehlenden radiologischen Hinweisen auf Fernmetastasen in Woche 12 (± 7 Tage) nach Randomisierung. Eine Verzögerung aufgrund eines UE ist zulässig.
c. In Woche 6 (± 14 Tage) nach der Zystektomie soll eine Bildgebung erfolgen. Ab Woche 8 (± 14 Tage) nach der Zystektomie soll die Therapie bis zu einer Gesamtdauer von etwa 1 Jahr fortgeführt werden.
d. Die Zystektomie erfolgt innerhalb von 8 Wochen (± 7 Tage) nach Randomisierung. Eine Verzögerung aufgrund eines UE ist zulässig.
e. Nach einer Dosisreduktion ist eine Re-Eskalation um eine Dosisstufe zulässig. Bei erneutem Auftreten der Toxizität ist keine weitere Re-Eskalation zulässig. Bei kornealer Toxizität (CTCAE-Grad ≤ 2) ist keine Re-Eskalation erlaubt.

ADC: Anti-Drug-Conjugates; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; MIBC: muskelinvasives Blasenkarzinom; MMAE: Monomethyl auristatin E; NMIC: nicht muskelinvasives Blasenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein; PD-L1 / L2: Programmed Cell Death Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Studiendesign

Die Studie EV-303 ist eine noch laufende, unverblindete RCT zum Vergleich von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie als adjuvante Behandlung im Vergleich zu radikaler Zystektomie gefolgt von beobachtendem Abwarten oder Nivolumab.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch nachgewiesenem resezierbarem muskelinvasiven Blasenkarzinom (Tumorstadium: cT2-T4aN0M0 oder T1-T4aN1M0), für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet ist oder die eine solche Therapie ablehnen.

In der EV-303 Studie wurde Cisplatin als ungeeignet eingestuft, wenn Patientinnen und Patienten mindestens eines der folgenden Kriterien aufwiesen:

- Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin Clearance von 30 bis 59 ml/min
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≥ 2
- audiometrischer Hörverlust nach Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grad ≥ 2
- Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association (NHYA) Klassifikation III

Diese Kriterien sind konform mit der S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms (S3-Leitlinie) der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF), welche jedoch zusätzlich periphere Polyneuropathie CTCAE-Grad ≥ 2 als ein Kriterium für die fehlende Eignung einer Cisplatin-basierten Chemotherapie nennt [8]. Da in den Ausschlusskriterien der Studie EV-303 festgelegt wurde, dass Patientinnen und Patienten mit einer Neuropathie CTCAE-Grad ≥ 2 nicht in die Studie eingeschlossen werden sollten, ist dieses Kriterium für die Studienpopulation nicht relevant.

Zusätzlich wurden, mit Amendment 5 des Studienprotokolls (25.01.2022), auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die Cisplatin infrage kam, die jedoch eine Cisplatin-basierte Therapie ablehnten. Weiterhin durften Patientinnen und Patienten nicht mit einer Immuntherapie, systemischen Chemotherapie, Radiochemotherapie und / oder Strahlentherapie vorbehandelt worden sein und mussten zum Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 510 Patientinnen und Patienten in die 3 Arme der Studie EV-303 eingeschlossen, von denen 344 Patientinnen und Patienten in die für die vorliegenden Bewertung relevanten Studienarme randomisiert wurden: 170 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 174 in den Vergleichsarm. Die Randomisierung erfolge stratifiziert nach Tumorstadium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), Cisplatin-Eignung (Cisplatin-ungeeignet vs. geeignet aber Ablehnung) und geographischer Region (USA vs. Europäische Union vs. Großteil der Welt).

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der neoadjuvanten Behandlungsphase über 3 Zyklen eine fachinformationskonforme Therapie mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab [9]. Die radikale Zystektomie sollte für Patientinnen und Patienten im Interventionsarm spätestens in Woche 12 (± 7 Tage) nach Randomisierung erfolgen. Die adjuvante Therapie sollte spätestens 8 Wochen (± 14 Tage) nach der radikalen Zystektomie beginnen. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sollten in der adjuvanten

Behandlungsphasen über 6 Zyklen Enfortumab Vedotin und 14 Zyklen Pembrolizumab erhalten. Diese Therapie erfolgte ebenfalls entsprechend den Vorgaben der Fachinformation.

Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 8 Wochen (56 Tage + 7 Tage) nach Randomisierung eine radikale Zystektomie gefolgt von beobachtendem Abwarten. Zudem war es ab Amendment 8 des Studienprotokolls (01.11.2022) möglich, dass Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach der radikalen Zystektomie nach Ermessen des Prüfarztes eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab entsprechend der lokalen Zulassung erhalten, sofern der Wirkstoff lokal verfügbar war. Die Anwendung von Nivolumab war aber nicht Teil der Studienmedikation Dementsprechend gibt es weder Angaben dazu wie Nivolumab in der Studie eingesetzt werden sollte noch liegen weitere Informationen zur konkreten Anwendung wie Zeitpunkt der Anwendung, Dosierung und Anwendungsdauer vor.

Die neoadjuvante Behandlung im Interventionsarm erfolgte bis zum Abschluss der Therapie (3 Zyklen), Krankheitsprogression, die zum Ausschluss der radikalen Zystektomie führt, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüfärztin oder des Prüfarztes bzw. der Patientin oder des Patienten. In der adjuvanten Phase erfolgte die Behandlung für den Interventionsarm bis zum Abschluss der Therapie (6 Zyklen Enfortumab Vedotin, 14 Zyklen Pembrolizumab), Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüfärztin oder des Prüfarztes bzw. der Patientin oder des Patienten.

Im Vergleichsarm erfolgte, abgesehen von der beschriebenen Möglichkeit der adjuvanten Gabe von Nivolumab, keine perioperative medikamentöse Therapie. Zum Abbruch der Therapie mit Nivolumab liegen keine Angaben in Studienunterlagen vor.

Der primäre Endpunkt der Studie EV-303 ist das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitt

Bei der Studie EV-303 handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher liegt ein Datenschnitt vor:

- 1. Datenschnitt (06.06.2025): präspezifizierte 1. Interimsanalyse. Zum Zeitpunkt des Datenschnitt waren 143 von 173 der zur finalen Analyse geplanten EFS-Ereignisse aufgetreten.

Da zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Ergebnisse zum EFS, Gesamtüberleben und pathologische Komplettremission (pCR) statistisch signifikant waren, gilt die erste Interimsanalyse gemäß Studienplanung als finale Analyse.

Umsetzung des beobachtenden Abwartens in der adjuvanten Phase im Vergleichsarm

Der GBA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Therapieschema aus radikaler Zystektomie gefolgt von entweder beobachtendem Abwarten oder Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko und PD-L1 ≥ 1 %) als alternative Therapieoptionen festgelegt.

In der vom pU vorgelegten Studie EV-303 hat die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (83 %) in der adjuvanten Phase keine aktive Therapie erhalten, während 17 % der Patientinnen und Patienten eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab erhalten haben. Damit entspricht die Therapiestrategie bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten dem beobachtenden Abwarten.

In der Studie EV-303 wurden folgende Untersuchungen zur Bewertung des Gesundheitszustandes bzw. der Erkennung von Rezidiven nach radikaler Zystektomie in der durchgeführt:

- gezielte körperliche Untersuchung und Bestimmung des ECOG- PS erfolgten in der postoperativen / adjuvanten Phase alle 6 Wochen bis Woche 42, anschließend alle 12 Wochen und ab dem 3. Jahr alle 24 Wochen
- die Erfassung von Gewicht und Vitalzeichen erfolgte in der adjuvanten Phase im ersten Jahr analog zu der gezielten körperlichen Untersuchung und anschließend nach klinischer Notwendigkeit
- Laboruntersuchungen erfolgten an Tag 30 nach der radikalen Zystektomie und anschließend bei klinischer Indikation
- Bildgebung (Computer- oder Magnetresonanztomografie [CT / MRT]) im Vergleichsarm:
  - in der post-operativen / adjuvanten Phase in Woche 6, 18, 30, in Woche 42 bis 52 alle 12 Wochen bis zum Ende des 1. Jahres, anschließend bis Ende des 2. Jahres alle 12 Wochen und ab dem 3. Jahr alle 24 Wochen bis Krankheitsprogression, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, Entscheidung des Sponsors oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt)

Gemäß der S3-Leitlinie soll die Nachsorge die Früherkennung von Tumorrezidiven, metabolischen Veränderungen, funktionellen Störungen und den psychoonkologisch-sozialen Status umfassen [8]. Patientinnen und Patienten mit einem TNM-Stadium ≥ pT3 und / oder pN+ sollten regelmäßige Laboruntersuchungen und Sonographie erhalten (3 und 6 Monate nach der radikalen Zystektomie, danach alle 6 Monate und ab dem 5. Nachsorgejahr jährlich). In denselben Intervallen sollten die Stomakontrolle, Anamnese von Kontinenz und Sexualfunktion sowie psychoonkologischem Status stattfinden. Die Nachsorge mittels Bildgebung zur Detektion von Tumorrezidiven sollte 3 bis 6 Monate nach der radikalen

Zystektomie erfolgen, bis zum 3. Nachsorgejahr alle 6 Monate und im 4. und 5. Nachsorgejahr alle 12 Monate [8]. Für Patientinnen und Patienten im TNM-Stadium ≤ pT2 pN0 cM0 werden dieselben Untersuchungen empfohlen, die Bildgebung soll zum Teil jedoch in größeren Zeitintervallen erfolgen.

Die in der Studie EV-303 durchgeführten Untersuchungen bilden die Leitlinienempfehlungen nicht vollständig ab. Insbesondere wurde die Sonographie zur Erkennung von funktionellen Störungen des gesamten Harntrakts nicht eingesetzt. Außerdem wird eine Urinzytologie nur für Patientinnen und Patienten durchgeführt die keine radikale Zystektomie bekommen haben. Zudem erfolgten Bildgebungen in der Studie EV-303 häufiger als empfohlen. Trotz der Abweichung von den Leitlinienempfehlungen wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie EV-303 insgesamt engmaschig und gezielt zur Erfassung des Gesundheitszustandes sowie von Rezidiven untersucht, sodass dies eine hinreichende Umsetzung von beobachtendem Abwarten darstellt.

Unsicherheiten in der Studie EV-303

Bildgebung während der neoadjuvanten Therapie

Wie oben beschrieben wurde eine neoadjuvante Therapie im Interventionsarm verabreicht. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt bei einer neoadjuvanten Chemotherapie, alle 2 Zyklen ein bildgebendes Restaging durchzuführen, um eine Progression auszuschließen [8]. In der Studie EV-303 wurde im Interventionsarm gemäß Studienprotokoll eine Bildgebung zu Baseline sowie nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie (nach 3 Zyklen) durchgeführt. Die Durchführung der Bildgebung in der Studie EV-303 wird als hinreichend angemessen betrachtet.

Zeitpunkt der radikalen Zystektomie

Die S3-Leitlnie empfiehlt für Patientinnen und Patienten, die keine neoadjuvante Therapie erhalten, die radikale Zystektomie innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung durchzuführen [8]. Eine Empfehlung zum Zeitpunkt der Zystektomie bei neoadjuvanter Behandlung gibt die S3-Leitlinie nicht. Für Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), die radikale Zystektomie etwa 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung durchzuführen [10].

In der Studie EV-303 war gemäß Studienprotokoll im Interventionsarm die Durchführung der radikalen Zystektomie spätestens in Woche 12 nach Randomisierung vorgesehen. Die mediane Zeit von Randomisierung bis zur Zystektomie betrug im Interventionsarm etwa 12,1 Wochen (siehe Tabelle 9). Da die neoadjuvante Behandlung, im Interventionsarm, regulär 9 Wochen dauerte (3 Wochen à 21 Tage), betrug der Zeitraum zwischen der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlung und der radikalen Zystektomie im Interventionsarm im Median

etwa 5 Wochen. Im Median erfolgte die Zystektomie im Interventionsarm etwas später als gemäß Empfehlungen der DGHO, ein Teil der Patientinnen und Patienten hat den Eingriff zu einem noch späteren Zeitpunkt erhalten.

Im Vergleichsarm sollte gemäß Studienplanung die radikale Zystektomie innerhalb von 8 Wochen nach der Randomisierung erfolgen. Die mediane Zeit von Randomisierung bis zur Zystektomie betrug etwa 4,6 Wochen. Dabei ist jedoch zusätzlich die Zeit zwischen Diagnosestellung und Randomisierung zu berücksichtigen, welche im Median sowohl im Vergleichsarm als auch im Interventionsarm 57 Tage (etwa 8 Wochen) betrug (siehe auch Tabelle 9). Damit betrug die Zeit seit der Diagnose bis zur Zystektomie im Vergleichsarm im Median etwas mehr als 12 Wochen (knapp 3 Monate), sodass ein Teil der Patientinnen und Patienten erst außerhalb des von der S3-Leitlinie empfohlenen Zeitfensters operiert wurde. Weitere Informationen dazu, wie große diese Abweichungen sind, liegen nicht vor.

Trotz der beschriebenen Abweichungen von den Leitlinienempfehlungen werden die Zeiträume bis zur Operation in beiden Studienarmen als hinreichend angemessen betrachtet.

Beginn der adjuvanten Therapie im Interventionsarm

Angaben zum optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer adjuvanten Therapie nach vorausgegangener neoadjuvanter Therapie und radikaler Zystektomie liegen in der S3-Leitlinie nicht vor. Die DGHO empfiehlt für eine adjuvante Chemotherapie, die Behandlung innerhalb von 12 bis 14 Wochen nach der Operation zu beginnen. Konkrete Empfehlungen zum Zeitpunkt des Beginns einer adjuvanten Immuntherapie bzw. Chemoimmuntherapie sind auch in den Empfehlungen der DGHO nicht beschrieben [10].

In der Studie EV-303 war, gemäß Studienprotokoll, im Interventionsarm der Start der adjuvanten Behandlung etwa 8 Wochen nach der radikalen Zystektomie vorgehsehen. Im Median lag die Zeit von der radikalen Zystektomie bis zur ersten Dosis der adjuvanten Behandlung im Interventionsarm bei etwa 8,4 Wochen. Im Hinblick auf die Empfehlungen der DGHO erscheint das gewählte Vorgehen angemessen.

Adjuvante Therapie mit Nivolumab im Vergleichsarm

Der GBA hat in einem früheren Verfahren für Nivolumab in der adjuvanten Therapie bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Zystektomie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet [11]. Für das vorliegende Verfahren hat der GBA Nivolumab (für Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko und PD-L1 ≥ 1 %) neben dem beobachtenden Abwarten jeweils nach radikaler Zystektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Im Vergleichsarm der Studie EV-303 konnten Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko wie beschrieben ab Amendment 8 des Studienprotokolls vom 01.11.2022 nach radikaler Zystektomie adjuvant mit Nivolumab gemäß der lokalen Fachinformation behandelt werden, sofern lokal verfügbar und von der Prüfärztin oder des Prüfarztes als geeignet erachtet. Es wurden im Vergleichsarm 29 (17 %) der Patientinnen und Patienten adjuvant mit Nivolumab behandelt.

Nivolumab ist zur adjuvanten Behandlung von MIBC, bei Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Zystektomie weltweit nicht einheitlich zugelassen: So sind zwar Dosierung und Anwendungsdauer vergleichbar, aber in den USA ist Nivolumab unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen, während in der Europäischen Union (EU) die Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Tumorstatus ≥ 1 % vorliegt [12,13]. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich nicht beurteilen, ob die Patientinnen und Patienten die Nivolumab in der Studie erhalten haben, die Kriterien der Zulassung in Deutschland – insbesondere bezüglich des PD-L1-Status – erfüllten. Darüber hinaus geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, zu welchem Zeitpunkt nach der Zystektomie die Behandlung mit Nivolumab eingeleitet wurde. Da insgesamt nur ein kleiner Anteil der Patientinnen und Patienten überhaupt Nivolumab erhalten hat, wird nicht davon ausgegangen, dass ein potenzieller abweichender Einsatz zur europäischen Zulassung einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm betrifft. Daher bleibt dies ohne Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Gleichzeitig lässt sich anhand der vorliegenden Informationen auch nicht beurteilen, für wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm aufgrund ihres PD-L1-Tumorstatus eine adjuvante Therapie mit Nivolumab grundsätzlich infrage gekommen wäre.

Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine cisplatinhaltige Therapie ablehnen

In der Studie EV-303 wurden mit Amendment 5 des Studienprotokolls (25.01.2022) neben Patientinnen und Patienten für die Cisplatin nicht infrage kommt (für Kriterien siehe Abschnitt Studiendesign weiter oben) auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie ablehnten, obwohl diese aus medizinischer Sicht für sie geeignet gewesen wäre. Dies traf auf etwa 18 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu (siehe Tabelle 9). Dieser Anteil erscheint plausibel.

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 + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**	
EV-303		
Mortalität		
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt)	
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben)	bis zur Krankheitsprogression, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt)	
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	bis zur Krankheitsprogression, Start einer neuen antineoplastischen Therapie, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt); maximal 2 Jahren nach radikaler Zystektomie	
gesundheitsbezogene Lebensqualität[a]	bis zur Krankheitsprogression, Start einer neuen antineoplastischen Therapie, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt); maximal bis zum Ende von 2 Jahren	
Nebenwirkungen[b]		
	Interventionsarm	**Vergleichsarm**
UE / schwere UE[c]	bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung	bis zu 30 Tage nach der radikalen Zystektomie
SUE	bis 90 Tage nach der letzten Studienbehandlung oder 30 Tage nach Beginn einer Folgetherapie	bis 90 Tage nach der radikalen Zystektomie

a. In der Studie wurden patientenberichteten Endpunkte mittels FACT-Bl-Cys sowie BCI erhoben. Die Validität der Instrumente und ihre Zuordnung zu einer Endpunktkategorie (Morbidität bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurde aufgrund fehlender verwertbarer Daten nicht geprüft (siehe auch Abschnitt I 4.1).
b. Mit Amendment 9 des Studienprotokolls (29.06.2023) sollen periphere Neuropathien im Interventionsarm bis zu 5 Jahre oder bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem was zuerst Auftrat) weiter als unerwünschte Ereignisse erfasst werden.
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

FACT-Bl-Cys: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy; BCI: Bladder Cancer Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Die Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität (z. B. Gesundheitszustand) bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression erhoben werden. Die Beobachtungszeitgen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind auch systematisch verkürzt und unterscheiden sich bereits deutlich bezüglich der geplanten Nachbeobachtung zwischen den Studienarmen: im Interventionsarm sollte die Erhebung im Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 (UEs) bzw. 90 (SUE) Tage

stattfinden und für den Vergleichsarm lediglich ab Zystektomie zuzüglich 30 (UEs) bzw. 90 (SUEs) Tage. Dabei wird die erlaubte adjuvante Behandlung mit Nivolumab, die 17 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhalten haben, nicht bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse berücksichtigt.

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 Studienpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab** **N = 170**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 174**
EV-303		
Alter [Jahre], MW (SD)	72 (8)	72 (8)
Geschlecht [w / m], %	19 / 81	25 / 75
Abstammung, n (%)		
weiß	132 (78)	136 (78)
asiatisch	31 (18)	25 (14)
schwarz oder Afroamerikaner	2 (1)	2 (1)
mehrere	4 (2)	7 (4)
fehlend	1 (< 1)	3 (2)
amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0	1 (< 1)
Region, n (%)		
Vereinigte Staaten von Amerika	21 (12)	23 (13)
Europäische Union	78 (46)	77 (44)
Großteil der Welt	71 (42)	74 (43)
Raucherstatus, n (%)		
Nichtraucher	55 (32)	44 (25)
ehemaliger Raucher	82 (48)	86 (49)
gegenwärtiger Raucher	33 (19)	44 (25)
ECOG-PS[a], n (%)		
0	102 (60)	95 (55)
1	47 (28)	53 (30)
2	21 (12)	26 (15)
PD-L1-Expression nach CPS, n (%)		
CPS ≥ 10	80 (47)	83 (48)
CPS < 10	87 (51)	90 (52)
fehlend	3 (2)	1 (< 1)
Cisplatin-Eignung zur Baseline[b], n (%)		
ungeeignet	140 (82)	142 (82)
geeignet, aber Therapie wurde abgelehnt	30 (18)	32 (18)
Tumorstadium zur Baseline, n (%)		
T2N0	31 (18)	32 (18)
T3/T4aN0	132 (78)	133 (76)
T1-4aN1	7 (4)	9 (5)
Zeit von der aktuellen Diagnose bis zur Randomisierung (Tage), Median [Q1; Q3]	57,0 [43,0; 73,0]	57,5 [43,0; 72,0]

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab** **N = 170**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 174**
Zeit von Randomisierung bis Operation (Wochen), Median [Min; Max][c]	12,1 [0,4; 37,3]	4,6 [0,3; 24,3]
Therapieabbruch, n (%)[d]	116 (68)	7 (4)
Patientinnen und Patienten bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde, n (%)	149 (88[e])	156 (90[e])
Patientinnen und Patienten bei denen keine radikale Zystektomie[f] durchgeführt wurde, n (%)	21 (12[e])	18 (10[e])
Studienabbruch, n (%)[g]	40 (24)	73 (42)

a. der ECOG-PS wurde während des Screenings erhoben
b. Cisplatin galt als ungeeignet für Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen: (1) ECOG-PS von ≥ 2; (2) Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) 30–59 ml/min; (3) audiometrischer Hörverlust (CTCAE-Grad ≥ 2); (4) Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III. Nach Amendment 5 des Studienprotokolls vom 25.01.2022 wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die Cisplatin-geeignet sind, aber eine Cisplatin Therapie abgelehnt haben.
c. Die mediane Zeit von Randomisierung bis Operation (Wochen) bezieht sich auf Patientinnen und Patienten bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde (Interventionsarm: 149; Vergleichsarm: 156).
d. Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (35 % vs. 0 %), Entscheidung der Prüfärztin oder des Prüfarztes (5 % vs. 0 %), Fortschreiten der Erkrankung vor der Operation (2 % vs. 0 %), Rezidiv in der adjuvanten Phase (7 % vs. 0 %), unvollständige Resektion (1 % vs. 4 %) und Rücknahme der Einverständniserklärung (18 % vs. 0 %).
e. eigene Berechnung, bezogen auf randomisierte Patientinnen und Patienten
f. Gründe dafür, dass die radikale Zystektomie nicht durchgeführt wurde waren (Prozentangaben [eigene Berechnung] beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einverständniserklärung (6 % vs. 7 %), UEs (4 % vs. 2 %), Fortschreiten der Erkrankung (2 % vs. 0 %), Entscheidung der Prüfärztin oder des Prüfarztes (< 1 % vs. < 1 %), Lost to Follow-up (0 % vs. < 1 %).
g. Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einverständniserklärung (2 % vs. 4 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (22 % vs. 38 %).

CPS: kombinierter positiver Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SD: Standardabweichung; w: weiblich

Die Patientencharakteristika der Studie EV-303 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 72 Jahre alt und in beiden Behandlungsarmen überwiegend männlich (ca. 80 %). Die Patientinnen und Patienten sind in beiden Behandlungsarmen zum großen Teil weißer Abstammung (ca. 78 %).

Der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn einen klinischen Tumorstatus von T3/T4aN0 auf (ca. 77 %). Ein Tumorstadium von T2N0 lag bei etwa 18,3 % der Patientinnen und Patienten vor. Es wurden auch Patientinnen und Patienten mit einem Tumorstatus T1-4aN1 in die Studie eingeschlossen. Gemäß S3-Leitlinie entspricht ein T1-Tumor jedoch definitionsgemäß keinem muskelinvasiven Blasenkarzinom [8]. Da der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem T1-T4aN0 Tumorstatus jedoch unter 5 % lag, ist davon auszugehen, dass dies keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Im Interventionsarm haben ca. 68 % die Therapie mit der Studienbehandlung abgebrochen, während im Vergleichsarm für ca. 4 % ein Therapieabbruch angegeben war. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch waren im Interventionsarm das Auftreten von UEs (ca. 35 %). Als Grund für die dokumentierten Therapieabbrüchen im Vergleichsarm wird eine unvollständige Resektion genannt. Zudem liegen keine Informationen zu Therapieabbrüchen einer adjuvanten Therapie mit Nivolumab im Vergleichsarm vor, die 17 % erhalten haben. Eine radikale Zystektomie wurde bei 12 % vs. 10 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm nicht durchgeführt. Der Hauptgrund dafür war in beiden Behandlungsarmen die Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten.

Angaben zum Studienverlauf

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant)** **N = 170**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 174**
EV-303		
Behandlungsdauer [Monate][a]		
Median [Min; Max]	6,3 [0,03; 19,7]	k. A.[b]
Mittelwert (SD)	7,7 (5,3)	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben[c]		
Median [Q1; Q3]	19,9 [14,3; 36,9]	16,6 [11,0; 31,6]
Mittelwert (SD)	24,1 (13,9)	20,4 (13, 6)
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben)[d]		
Median [Q1; Q3]	15,5 [9,6; 29,3]	11,4 [3,9; 18,8]
Mittelwert (SD)	19,7 (13,6)	14,1 (12,3)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)[e, f]		
Median [Q1; Q3]	14,3 [5,5; 23,7]	8,8 [2,3; 16,5]
Mittelwert (SD)	14,1 (9,1)	10,1 (8,6)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[e, f, g]		
Median [Q1; Q3]	14,3 [5,6; 23,7]	8,8 [2,3; 16,5]
Mittelwert (SD)	14,1 (9,1)	10,1 (8,6)
Nebenwirkungen[a, h]		
UEs		
Median [Q1; Q3]	7,3 [3,7; 14,3]	1,0 [1,0; 1,0]
Mittelwert (SD)	8,6 (5,2)	1,0 (0,1)
SUEs		
Median [Q1; Q3]	9,0 [5,7; 15,4]	3,0 [3,0; 3,0]
Mittelwert (SD)	10,2 (5,2)	2,9 (0,4)

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant)** **N = 170**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 174**
a. Angaben beziehen sich auf die Safety-Population: N = 167 (Intervention) und N = 159 (Vergleich). Entspricht dem Zeitraum ab der 1. bis zur letzten Studienmedikationsgabe einschließlich des Zeitraums der Operation. b. Die Behandlungsdauer für Nivolumab wurde nicht erhoben. Der pU macht keine Angaben zur Dauer des „beobachtenden Abwartens“ während des adjuvanten Studienzeitraums in der Studie EV-303. c. Die Beobachtungsdauer ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zum letzten Zeitpunkt, an dem Informationen zum Gesamtüberleben erhoben wurden. d. Die Beobachtungsdauer ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten des qualifizierenden Ereignisses oder für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis bis zum letzten Erhebungszeitpunkt. e. Die Beobachtungszeit ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des Endpunkts; gemäß Angaben in den Studienunterlagen wurden patientenberichtete Endpunkte bis zur Krankheitsprogression, Start einer neuen antineoplastischen Therapie, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende erhoben. f. Angaben beziehen sich auf N = 166 (Intervention) und N = 136 (Vergleich) g. In der Studie wurden patientenberichteten Endpunkte mittels FACT-Bl-Cys sowie BCI erhoben. Die Validität der Instrumente (FACT-Bl-Cys und BCI) und ihre Zuordnung zu einer Endpunktkategorie (Morbidität bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurde aufgrund fehlender verwertbarer Daten nicht geprüft. Die in der Tabelle angegeben Daten beziehen sich auf den FACT-Bl-Cys. h. Die Beobachtungszeit für den Interventionsarm ist definiert als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis 30 Tage (UEs) bzw. 90 Tage (SUEs) nach der letzten Studienbehandlung. Die Beobachtungszeit für den Vergleichsarm ist definiert als Zeit von der Operation bis 30 Tage (UEs) bzw. 90 Tage (SUEs) danach. BCI: Bladder Cancer Index; FACT-Bl-Cys: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

In der Studie EV-303 betrug die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm etwa 6,3 Monate. Im Vergleichsarm wurde weder die Dauer des „Beobachtenden Abwartens“ noch die Behandlungsdauer mit Nivolumab erhoben. Die Beobachtungsdauern unterscheiden sich für alle Endpunkte zwischen den Studienarmen, insbesondere den patientenberichteten Endpunkten und den Endpunkten zu UEs (siehe Abschnitt I 3.2). Zudem sind die Beobachtungsdauern dieser Endpunkte gegenüber dem Gesamtüberleben deutlich verkürzt.

Für die Endpunkte zu UEs betrug die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm 7,3 Monate bzw. 1,0 Monate im Vergleichsarm, für den Endpunkt SUEs, 9,0 Monate bzw. 3,0 Monate. Dies ist in erster Linie auf eine unterschiedliche Erhebungsstrategie in den beiden Armen zurückzuführen: Bis 30 bzw. 90 Tage nach der letzten Studienbehandlung im

Interventionsarm sowie bis 30 bzw. 90 Tage nach radikaler Zystektomie im Vergleichsarm (ohne Berücksichtigung einer möglichen adjuvanten Therapie mit Nivolumab im Vergleichsarm). Dies führt zu einer relevanten Einschränkung der Interpretierbarkeit (siehe Abschnitt I 4.1).

Angaben zu Folgetherapien

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

Tabelle 11: Angaben zur 1. antineoplastischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant)

Studie **Wirkstoffklasse** **Wirkstoff**	**Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)**	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab **N = 170**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 174**
EV-303		
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer onkologischen Folgetherapie	24 (14)[a]	66 (38)[a]
1. systemische Folgetherapie[b]		
Anti-PD-1 plus Chemotherapie	1 (4)[c]	1 (2)[c]
Anti-PD-1/PD-L1	3 (13)[c]	4 (6)[c]
Chemotherapie[d]	14 (58)[c]	51 (77)[c]
EV	0 (0)[c]	1 (2)[c]
EV plus Pembro	0 (0)[c]	1 (2)[c]
Andere[e]	0 (0)[c]	3 (5)[c]
Strahlentherapie	8 (33)[c]	6 (9)[c]

a. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation (Interventionsarm N = 170; Vergleichsarm N = 174). Patientinnen und Patienten konnten mehrere Therapien in der 1. Folgetherapielinie erhalten.
b. Das Scheitern des kurativen Ansatzes welches in der Regel eine Folgetherapie erforderlich macht, kann im perioperativen Verlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten. Die entsprechenden klinischen Situationen sind als Komponenten des EFS in Abschnitt I 4.1 beschrieben.
c. Eigene Berechnung. Prozentangaben bezogen auf die Patientinnen und Patienten, die mindestens eine 1 onkologische Folgetherapie erhalten haben (Interventionsarm n = 24; Vergleichsarm n = 66).
d. Die am häufigsten eingesetzten onkologischen Folgetherapien waren Carboplatin, Gemcitabin und Cisplatin.
e. Im Studienbericht ist unter der Bezeichnung „Andere“ nur Chemotherapie aufgeführt. Welche Wirkstoffe darunterfallen oder weshalb diese in die Kategorie „Andere“ fällen geht aus den Unterlagen nicht hervor.

EFS: Ereignisfreies Überleben; EV: Enfortumab Vedotin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programm Death-1-Rezeptor; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU legt in Modul 4 A Angaben zur 1. antineoplastischen Folgetherapie vor. Im vorliegenden perioperativen Design kann ein Ereignis welches das Scheitern des kurativen

Therapieansatzes bedeutet, den Einsatz einer Folgetherapie notwendig machen. Dabei kann ein solches Ereignis zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten: z. B. schon vor der Durchführung der radikalen Zystektomie, sodass die anschließende geplante Therapiestrategie nicht weiterverfolgt werden kann. Detailliert sind die verschiedenen klinischen Situationen als Komponenten des EFS in Abschnitt I 4.1 beschrieben. Für die Bewertung in der vorliegenden Situation sind alle Folgetherapien unabhängig vom Zeitpunkt des Einsatzes relevant (Tabelle 11).

Die Wahl der antineoplastischen Folgetherapie war in der Studie EV-303 nicht eingeschränkt. In der Studie erhielten 24 (14 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 66 (38 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie, wobei nur bei 18 bzw. 61 Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie erfolgte. Maximal 6 bzw. 5 Patientinnen und Patienten erhielten nur eine Strahlentherapie. Bis zum vorliegenden Datenschnitt ist bei 30 bzw. 70 Patientinnen und Patienten ein Rezidiv aufgetreten oder es wurde festgestellt, dass keine Operation bzw. Fortführung des kurativen Therapieansatzes möglich war (alle EFS-Ereignisse ohne Berücksichtigung von Todesfällen). Damit erhielten im Interventionsarm nur etwa knapp über 50 % der Patientinnen und Patienten mit einem EFS-Ereignis (außer Tod) eine systemische Folgetherapie. Dieser Anteil wird im Hinblick auf die verfügbaren und in den Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen als zu niedrig bewertet. Im Vergleichsarm erhielt der Großteil der Patientinnen und Patienten mit einem EFS-Ereignis (außer Tod) eine systemische antineoplastische Folgetherapie (etwa 86 %).

Ein Viertel der Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie im Interventionsarm haben als 1. Folgetherapie nur eine Strahlentherapie erhalten. Im Vergleichsarm waren es weniger als etwa 8 %. Eine alleinige Strahlentherapie entspricht für Patientinnen und Patienten die in eine palliative Behandlungssituation übergehen nicht den Empfehlungen der Leitlinien [8,10,14,15]. Angaben dazu in welchen klinischen Situationen die Bestrahlung als alleinige Folgetherapie durchgeführt wurde liegen nicht vor.

Patientinnen und Patienten bei denen eine systemische Folgetherapie eingesetzt wurde erhielten zum Großteil Chemotherapien (58 % vs. 82 % bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit mindestens einer onkologischen Folgetherapie; inklusive der Chemotherapien unter „Andere“). Der pU macht keine genauen Angaben dazu, welche Wirkstoffe im Rahmen der 1. Folgetherapie als Chemotherapie eingesetzt wurden. Eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (± Chemotherapie) erhielten 17 % vs. 8 % der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer onkologischen Folgetherapie. Aus in den Studienunterlagen enthaltenen Angaben zu Folgetherapien über alle Therapielinien geht hervor, dass bei Chemotherapien überwiegend Gemcitabin, Carboplatin und Cisplatin eingesetzt wurden und bei Immuntherapien Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab.

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien in der Studie EV-303 sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des Blasenkarzinoms. Für Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, wird der Einsatz von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab unabhängig vom PD-L1-Tumorstatus als präferierter Erstlinienstandard in den Empfehlungen der DGHO beschrieben [10]. Dies ist auch in den Leitlinien der European Society For Medical Oncology (ESMO) und European Association of Urology (EAU) beschrieben [14,15]. Der GBA hat für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab auf Basis der Bewertung des IQWiG der Studie SGN22E-003 (Kurzbezeichnung: EV302 / KN-A39) einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, beschlossen [16,17]. Auch in den Verfahren zu Erdafitinib und Durvalumab [18,19] beim Blasenkarzinom wurde in der mündlichen Anhörung deutlich, dass Enfortumab Vedotin in der Kombination mit Pembrolizumab standardmäßig als Erstlinientherapie beim nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom angewandt wird. Aus den vom pU vorgelegten Angaben zur 1. Folgetherapie geht hervor, dass nur 1 Patientin oder Patient im Vergleichsarm in der 1. Folgetherapielinie Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erhielt. Die Zulassung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erfolgte bereits in 2023 in den USA und 2024 in der EU, während der vorliegende Datenschnitt der Studie EV-303 vom 06.06.2025 Patientinnen und Patienten umfasst, die zwischen dem 15.12.2020 und dem 13.06.2024 randomisiert wurden [6]. Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich nicht abschätzen für wie viele Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Rezidivs oder eines anderen EFS-Ereignisses (abzüglich Tod) Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zur Verfügung stand. Da Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab in der Folgetherapielinie eine sehr effektive Therapie darstellt [17] wäre es angemessen, wenn der pU Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie einen Zugang zu dieser Behandlung als Folgetherapie ermöglicht hätte.

Neben Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wird von den Leitlinien [10,15], für Patientinnen und Patienten mit einem positiven PD-L1-Tumorstatus, auch der Einsatz von Atezolizumab oder Pembrolizumab empfohlen [10]. Angaben zum PD-L1-Tumorstatus liegen in der Studie EV-303 nicht vor. Im Vergleichsarm wurden lediglich 6 % der Patientinnen und Patienten mit einer Immuntherapie (Anti-PD-1/PD-L1) in der 1. Folgetherapielinie behandelt. Da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bisher keine Immuntherapie erhielten, ist der Anteil der eingesetzten Immuntherapien im Vergleichsarm vor dem Hintergrund der Empfehlungen in den Leitlinien als gering einzustufen.

Für Patientinnen und Patienten, für die Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab nicht infrage kommt, werden außerdem unabhängig vom PD-L1-Tumorstatus auch Nivolumab + Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Cisplatin bzw. Carboplatin je nach Eignung von Cisplatin empfohlen. Diese Chemotherapieregime wurden ganz überwiegend als Folgetherapien in beiden Studienarmen eingesetzt. Das entspricht den Empfehlungen der

Leitlinien vor Zulassung von Enfortumab Vedotin. Für wie viele Patientinnen und Patienten in der aktuellen Versorgungssituation die oben genannten Chemotherapieregime die angezeigte Therapie darstellen ist unklar.

In der Gesamtschau bilden die eingesetzten Folgetherapie in der Studie EV-303 den aktuellen Therapiestandard nach den Scheitern des kurativen Ansatzes nur unzureichend ab. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, in welchem Ausmaß die Abweichungen vom aktuellen Therapiestandard die Ergebnisse zum Gesamtüberleben beeinflussen. Insbesondere der Vergleichsarm ist von einem unzureichenden Einsatz der Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab betroffen. Zudem haben auch zu wenige Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm einen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten. Im Interventionsarm haben dagegen auf Basis der vorliegenden Informationen insgesamt zu wenige Patientinnen und Patienten eine systemische Therapie erhalten. Die beschriebenen Mängel bei den Folgetherapien werden bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials sowie bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben berücksichtigt (siehe Abschnitte I 4.1 und I 4.3).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Studie EV-303	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EV-303 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie EV-303 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hinsichtlich ihrer epidemiologischen Merkmale mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar seien. Auch die in Amendment 8 des Studienprotokolls ermöglichte adjuvante Behandlung mit Nivolumab sei eine angemessene Abbildung der therapeutischen Versorgungspraxis.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Scheitern des kurativen Therapieansatzes (dargestellt über EFS)
  - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen UEs
  - Immunvermittelte SUEs und schwere UEs
  - periphere Neuropathie (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ], UEs)
  - Hautreaktionen, operationalisiert als Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs)
  - schwere Hyperglykämie (bevorzugter Begriff [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 + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes[a]	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität[b]	SUEs	Schwere UEs[c]	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte Schwere UEs[c]	Periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	Hautreaktionen (SOC, UEs)	Hyperglykämie (PT, schwere UEs[c])	Weitere spezifische UEs
EV-303	ja	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]

a. Dargestellt über das ereignisfreie Überleben; umfasst die Ereignisse: radiografische Krankheitsprogression vor der radikalen Zystektomie (BICR), Nichtdurchführung der Operation bei Patienten mit residualer muskelinvasiver und radiografischer Erkrankung, makroskopische Resterkrankung oder Lokal- / Fernrezidiv nach radikaler Zystektomie oder Tod jeglicher Ursache.
b. In der Studie wurden patientenberichteten Endpunkte mittels FACT-Bl-Cys sowie BCI erhoben. Die Validität der Instrumente und ihre Zuordnung zu einer Endpunktkategorie (Morbidität bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurde aufgrund fehlender verwertbarer Daten nicht geprüft.
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die nachfolgenden Textabschnitte

BCI: Bladder Cancer Index; BICR: Blinded Independent Central Review; CT: Computer Tomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Bl-Cys: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy; PT: Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt eine radikale Zystektomie ± (neo)adjuvante Therapie einen kurativen Ansatz dar. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung als patientenrelevant erachtet.

Gemäß der in den Studienunterlagen präspezifizierten Operationalisierung des EFS sollten folgende Ereignisse in den kombinierten Endpunkt eingehen:

- Radiografische Krankheitsprogression, die eine definitive (kurative) Operation ausschließt, bewertet durch einen verblindeten, unabhängigen zentralen Review (BICR) vor radikaler Zystektomie + pelviner Lymphknotenadenektomie

- Nichtdurchführung der Operation bei Patientinnen und Patienten mit residualer muskelinvasiver und radiografischer Erkrankung (eine Bestätigung durch eine Biopsie ist erforderlich)
- Zurückbleiben einer makroskopisch sichtbaren Resterkrankung nach der Operation
- Lokal- oder Fernrezidiv nach radikaler Zystektomie + pelviner Lymphknotenadenektomie bewertet mittel CT oder MRT, bestätigt durch BICR oder Biopsie (wenn eine Biopsie nicht möglich ist, werden CT / MRT als ausreichend befunden)
- Tod jeglicher Ursache

Die Operationalisierung des EFS wird grundsätzlich als sachgerecht erachtet. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt EFS sind jedoch nicht geeignet, den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zu beurteilen und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird im Folgenden erläutert.

Um das Scheitern des kurativen Ansatzes sinnvoll bewerten zu können, ist grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung erforderlich. Diese sollte zum einen den Hochrisikozeitraum abdecken und zum anderen auch hinreichend lange über das Ende der Therapie hinausgehen. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass nach Absetzen der Behandlung Rezidive tatsächlich verhindert werden und nicht nur verzögert auftreten.

Sowohl die S3-Leitlinie als auch die DGHO empfehlen nach radikaler Zystektomie eine bildgebende Nachsorge für bis zu 5 Jahren, wobei die Mehrzahl der Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach der radikalen Zystektomie auftreten [8,10]. Zwischen dem Einschluss der letzten Patientinnen und Patienten im Juni 2024 und dem vorliegenden Datenschnitt im Juni 2025 lagen lediglich 12 Monate. Die kurze Beobachtungsdauer zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven (siehe I Anhang B), in denen ab Monat 12 gehäuft administrative Zensierungen auftreten. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die gesamte Studiendauer betrug etwa 20 vs. 17 Monate, was bedeutet, dass 50 % der Patientinnen und Patienten jeweils kürzer beobachtet wurden. Die mediane Nachbeobachtung nach Ende der adjuvanten Phase im Interventionsarm beträgt zudem nur 13,6 Monate. Im Vergleichsarm betrug die mediane Nachbeobachtung nach Zystektomie etwa 16 Monate. Entsprechende Angaben zu Patientinnen und Patienten, die Nivolumab erhalten haben liegen nicht vor.

Insgesamt wird auf Grundlage der vorliegenden Angaben davon ausgegangen, dass der Zeitraum der Nachbeobachtung bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nicht den Hochrisikozeitraum abdeckt. In welchem Umfang Rezidive nach dem Absetzen der Therapie im Interventionsarm auftreten, kann nicht hinreichend sicher beurteilt werden. Dasselbe gilt auch für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die nach der Zystektomie keine aktive Behandlung erhalten haben. Diese Einschätzung wird

auch dadurch gestützt, dass sich in der Kaplan-Meier-Kurve zum EFS bis zum vorliegenden Datenschnitt noch kein stabiles Plateau ausgebildet hat (siehe I Anhang B).

Zusätzlich ist anzumerken, dass die Erhebung der EFS-Ereignisse mittels Bildgebung zwischen den Studienarmen unterschiedlich geplant war. Durch die Erhebungen während der neoadjuvanten Phase gab es im Interventionsarm insgesamt mehr Erhebungen. Außerdem erfolgte die Erhebung durch den deutlich früheren Zeitpunkt der Operation im Vergleichsarm in der post-operativen Phase nicht parallel in den Studienarmen – die Zeitpunkte waren deutlich verschoben (siehe dazu auch nachfolgenden Abschnitt).

Auswirkungen des Studiendesigns auf die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse

Aufgrund des Studiendesigns der Studie EV-303 kommen in den Studienarmen unterschiedliche Therapieschemata zum Einsatz. Wie oben beschrieben, erhalten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine neoadjuvante Therapie mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, gefolgt von einer radikalen Zystektomie spätestens in Woche 12 und anschließender adjuvanter Therapie mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Im Vergleichsarm erfolgt eine radikale Zystektomie spätestens in Woche 8 mit anschließendem beobachtendem Abwarten oder Gabe von Nivolumab. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm werden entsprechend deutlich früher operiert (Interventionsarm: 12,1 vs. Vergleichsarm: 4,6 Wochen nach Randomisierung; siehe Tabelle 9). Zusätzlich wurde die Erhebung aller Endpunkte (außer Gesamtüberleben) für die jeweiligen Studienarme unterschiedlich geplant. Diese Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen haben Auswirkung auf die Interpretierbarkeit aller Endpunkte außer dem Gesamtüberleben. Dies wird im Folgenden für die einzelnen Endpunktkategorien erläutert.

Patientenberichtete Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zu der EQ-5D visuellen analog Skala (VAS), dem Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy (FACT-Bl-Cys) und dem Bladder Cancer Index (BCI) mittels eines linearen gemischten Modells (MMRM) vor.

Aufgrund der Kopplung der Erhebung an die unterschiedlichen Therapieschemata und auch dem deutlich früheren Zeitpunkt der Zystektomie im Vergleichsarm erfolgten die Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte in den Behandlungsarmen bereits zu Studienbeginn sowie im weiteren Studienverlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Dadurch wurden die patientenberichteten Endpunkte im Interventionsarm insgesamt häufiger erhoben als im Vergleichsarm. Ein sinnvoller Vergleich zwischen den Behandlungsarmen ist dadurch nicht möglich. Um in Studien mit einem Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien sinnvolle Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte zu ermöglichen, sollten die

Erhebungszeitpunkte nicht an einzelne Therapieabschnitte gekoppelt sein, sondern ausgehend vom Zeitpunkt der Randomisierung für beide Behandlungsarme gleich festgelegt werden. Hierfür ist es erforderlich sinnvolle Erhebungszeitpunkte für die jeweilige Studiensituation vorab zu planen.

Hinzu kommt, dass bereits zu Baseline bei mehr als 25 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm fehlende Werte vorliegen und sich die Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen um mehr als 15 Prozentpunkte unterscheiden. Auch im weiteren Studienverlauf sind die Rücklaufquoten gering und differenziell: schon in Woche 9 nach Operation (im Interventionsarm: die 5. Erhebung, im Vergleichsarm: 2. Erhebung) liegt sie bei nur etwa 60 % im Vergleichsarm und etwa 75 % im Interventionsarm.

In der Gesamtschau werden die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte wegen der zwischen den Studienarmen unterschiedlichen Erhebungen sowie hohem und differenziellem Anteil fehlender Werte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf eine Prüfung der Eignung und Validität von FACT-Bl-Cys und BCI wurde verzichtet.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

In der Studie EV-303 wurden UEs zwischen den Studienarmen unterschiedlich erhoben: Im Interventionsarm ab der Randomisierung bis zur letzten Gabe der Studienmedikation in der adjuvanten Phase (zuzüglich 30 [UEs] bzw. 90 [Schwerwiegende UEs; SUEs] Tage) und im Vergleichsarm ab Durchführung der Operation zuzüglich 30 [UEs] bzw. 90 [SUEs] Tage. Aus dem unterschiedlichen Beginn und Dauer der Erhebung von UEs ergeben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 10). Der pU legt daher für die Auswertung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. Dies ist grundsätzlich sachgerecht, da bei deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern Auswertungen mittels relativer Risiken nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Hinzu kommt allerdings, dass die Zystektomie bei Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm deutlich früher durchgeführt wurde. Dies führt dazu, dass UEs der Operation im Vergleichsarm zu einem deutlich früheren Zeitpunkt auftreten. Aufgrund der unterschiedlichen Zeitpunkte der Operation und der daran anknüpfenden Erhebung der UEs können Unterschiede in den Ereigniszeitanalysen somit durch das Studiendesign bedingt sein und lassen sich nicht eindeutig als Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen interpretieren. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen sind daher für diese Endpunkte nicht interpretierbar. Wegen der aufgrund des Studiendesigns zwischen den Studienarmen absehbar deutlich ungleichen Beobachtungsdauer und der Verschiebung der Therapieabschnitte wäre in der Studie EV-303 für die Endpunkte der Kategorie

Nebenwirkungen eine feste Beobachtungsdauer sinnvoll gewesen. Dies hätte Auswertungen mittels eines relativen Risikos ermöglicht.

Aufgrund des Vergleichs einer Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, mit jeweils umfassend untersuchten Nebenwirkungsprofilen einzelner Wirkstoffe, im Interventionsarm und dem beobachtenden Abwarten bei über 80 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ist aber von Belastungen durch die zusätzliche medikamentöse Therapie und damit verbundenen Nebenwirkungen auszugehen, so dass ein höherer Schaden der Intervention nicht ausgeschlossen werden kann. Dies wird bei der Gesamtabwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt (siehe Abschnitt I 5.2).

I 4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant)

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität[a]	SUEs	Schwere UEs[b]	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte Schwere UEs[b]	Periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	Hautreaktionen (SOC, UEs)	Hyperglykämie (PT, schwere UEs[b])
EV-303	N	H[c]	–[d]	–[d]	–[d]	–[d]	–[d]	–[d]	–[d]	–[d]	–[d]	–[d]	–[d]

a. In der Studie wurden patientenberichteten Endpunkte mittels FACT-Bl-Cys sowie BCI erhoben. Die Validität der Instrumente und ihre Zuordnung zu einer Endpunktkategorie (Morbidität bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurde aufgrund fehlender verwertbarer Daten nicht geprüft.
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
c. aufgrund von deutlichen Mängeln beim Einsatz adäquater Folgetherapien
d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1

BCI: Bladder Cancer Index, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Bl-Cys: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EV-303 als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von deutlichen Mängeln beim Einsatz adäquater Folgetherapien insbesondere im Vergleichsarm (siehe Abschnitt I 4.1).

Für die Endpunkte Scheitern des kurativen Therapieansatzes, Gesundheitszustand, und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, und die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1), sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse entfällt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, dass jedoch nicht zu einer geringeren Aussagesicherheit führt. Die deutlichen Mängel bei Folgetherapien (siehe Abschnitt I 3.2) stellen den beobachteten großen Effekt nicht gänzlich infrage. Das Ausmaß des Effektes kann jedoch in der vorliegenden Situation nicht quantifiziert werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) im Vergleich zu radikaler Zystektomie gefolgt von beobachtendem Abwarten oder Nivolumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkarzinom zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab**		**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab**		**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab**
	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-303					
Mortalität					
Gesamtüberleben	170	n. e. 38 (22,4)	174	41,72 [31,84; n. b.] 68 (39,1)	0,50 [0,33; 0,74]; < 0,001
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes				keine geeigneten Daten[b]	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)				keine geeigneten Daten[b]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[c]				keine geeigneten Daten[b]	
Nebenwirkungen[d] (ergänzend dargestellt)					
UEs (ergänzend dargestellt)	*167*	*0,26 [0,20; 0,26]* *167 (100)*	*159*	*0,46 [0,16; 1,02]* *103 (64,8)*	–
SUEs[e]	*167*	*5,88 [4,11; 8,05]* *98 (58,7)*	*159*	*n. e.* *65 (40,9)*	–[f]
schwere UEs[e, g]	*167*	*2,96 [2,66; 3,61]* *120 (71,9)*	*159*	*1,38 [1,15; 1,41]* *73 (45,9)*	–[f]
Abbruch wegen UEs	*167*	*8,34 [6,77; 14,06]* *81 (48,5)*	*159*	–[h]	–[f]
Immunvermittelte UEs[h] (ergänzend dargestellt)	*167*	*k. A.* *72 (43,1)*	*159*	*k. A.* *2 (1,3)*	–[f]
Immunvermittelte SUEs[i]	*167*	*k. A.* *14 (8,4)*	*159*	*k. A.* *1 (< 1)*	–[f]
Immunvermittelte schwere UEs[g, i]	*167*	*k. A.* *30 (18,0)*	*159*	*k. A.* *1 (< 1)*	–[f]

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab**		**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab**		**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab**
	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]**
Periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	*167*	*k. A.* *65 (38,9)*	*159*	*k. A.* *3 (1,9)*	–[f]
Hautreaktionen (SOC, UEs)	*167*	*0,49 [0,36; 0,56]* *143 (85,6)*	*159*	*n. e.* *4 (2,5)*	–[f]
Hyperglykämie (PT, schwere UEs[g])	*167*	*k. A.* *7 (4,2)*	*159*	*k. A.* *0 (0)*	–[f]

a. HR und KI: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test
b. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.
c. In der Studie wurden patientenberichteten Endpunkte mittels FACT-Bl-Cys sowie Bladder Cancer Index (BCI) erhoben. Die Validität der Instrumente und ihre Zuordnung zu einer Endpunktkategorie (Morbidität bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurde aufgrund fehlender verwertbarer Daten nicht geprüft.
d. Die Angaben beziehen sich auf die Safety-Population.
e. Beinhaltet die PTs welche Progression der Grunderkrankung abbilden: Neoplasm Progression, Malignant neoplasm progression, und Disease progression ohne Bezug zur Studienmedikation. Durch den Einschluss dieser PTs kommt lediglich 1 Patient hinzu.
f. Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar, siehe Abschnitt I 4.1
g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
h. Nicht zutreffend, da im Vergleichsarm keine aktive Therapie verabreicht wurde.
i. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 28.0).

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BCI: Bladder Cancer Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Bl-Cys: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy; HR: Hazard Ratio; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; 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 kann für das Gesamtüberleben – den einzigen Endpunkt für den verwertbare Daten vorliegen – maximal ein Hinweis, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Es ergibt sich ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben, liegen in der Studie EV-303 deutliche Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien vor, insbesondere aufgrund von fehlendem Einsatz von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleichsarm. Aufgrund des Vorliegens eines großen Effekts können die Ergebnisse zum Gesamtüberleben dennoch zur Bewertung herangezogen werden, werden jedoch als eingeschränkt interpretierbar eingeschätzt, sodass die Ausmaßbestimmung für diesen Endpunkt nicht möglich ist (siehe auch Abschnitte I 5.1 und I 5.2).

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Die Ergebnisse für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes sind nicht verwertbar (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und weitere spezifische UEs

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe auch Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

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

Bei einer qualitativen Betrachtung der in der Studie eingesetzten Therapieregime kann ein höherer Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt I 4.1).

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Klinischer Tumorstatus zu Baseline (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-4aN1)

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.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnisse ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

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 GBA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 41,72 HR: 0,50 [0,33; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI_o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar[c]
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	keine geeigneten Daten[c]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten[c]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	keine geeigneten Daten[c]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine geeigneten Daten[c]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	keine geeigneten Daten[c]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten[c]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	keine geeigneten Daten[c]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	keine geeigneten Daten[c]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
periphere Neuropathie	keine geeigneten Daten[c]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hautreaktionen	keine geeigneten Daten[c]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Hyperglykämie	keine geeigneten Daten[c]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
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. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. In der Studie wurden patientenberichteten Endpunkte mittels FACT-Bl-Cys sowie BCI erhoben. Die Validität der Instrumente und ihre Zuordnung zu einer Endpunktkategorie (Morbidität bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurde aufgrund fehlender verwertbarer Daten nicht geprüft BCI: Bladder Cancer Index; FACT-Bl-Cys: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder-Cystectomy; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) im Vergleich zu beobachtenden Abwarten oder Nivolumab (adjuvant)

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	–
Für Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.	

In der Gesamtschau zeigt sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein positiver Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben. Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist jedoch durch deutliche Mängel bei den Folgetherapien erheblich eingeschränkt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für das Gesamtüberleben daher

als nicht quantifizierbar bewertet. Für keine weitere Endpunktkategorie liegen verwertbare Daten vor: Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten sind aufgrund von zwischen den Studienarmen nicht vergleichbarer Erhebung sowie zu niedrigen und differenziellen Rücklaufquoten nicht verwertbar und die Ergebnisse zu Nebenwirkungen können nur qualitativ bei der Abwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt werden. Dabei lässt sich in der vorliegenden spezifischen Situation ein höherer Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der zusätzlichen medikamentösen Belastung der Patientinnen und Patienten nicht ausschließen, vielmehr bleibt offen, wie gravierend diese zusätzlichen Belastungen sind. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass weder der Mangel bei den eingesetzten Folgetherapien noch ein potenzieller Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen den Vorteil beim Gesamtüberleben gänzlich infrage stellen. Allerdings ist eine umfassende Gesamtabwägung zum Zusatznutzen auf der vorliegenden, sehr eingeschränkten Datenbasis deutlich erschwert. Hinzukommt, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben, den einzigen Endpunkt mit verwertbaren Daten, das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar ist. In der vorliegenden Datensituation wird dennoch von einem Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ausgegangen. Aufgrund der Gesamtheit der beschriebenen Limitationen ist jedoch die Aussagesicherheit insgesamt reduziert, sodass sich in der Gesamtabwägung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten lässt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkarzinom (MIBC), für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkarzinom (MIBC), für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie	ein Therapieschema bestehend aus[b] ▪ radikaler Zystektomie gefolgt von ▫ beobachtendem Abwarten oder ▫ Nivolumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des muskelinvasivem Urothelkarzinoms [MIUC] infrage)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.

2. Merck Sharp & Dohme. EV-303: "A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Participants who are Cisplatin-Ineligible or Decline Cisplatin with Muscle-Invasive Bladder Cancer"; Clinical Study Report (CSR); Data Cut-off 06-JUN-2025; study ongoing [unveröffentlicht]. 2025.

3. Merck Sharp Dohme. CTgov: Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Participants Who Are Cisplatin-ineligible or Decline Cisplatin With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303) [online]. 2026 [Zugriff: 30.09.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924895.

4. Merck Sharp & Dohme. Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Participants Who Are Cisplatin-ineligible or Decline Cisplatin With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303) [online]. 2026 [Zugriff: 30.09.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504932-16-00.

5. Merck Sharp & Dohme. EU-CTR: A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Participants who are Cisplatin-Ineligible or Decline Cisplatin with Muscle-Invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905/EV-303) [online]. 2019 [Zugriff: 30.09.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26.

6. Vulsteke C, Adra N, Danchaivijitr P et al. Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Bladder Cancer. N Engl J Med 2026; 394(13): 1257–1269. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511674.

7. Galsky MD, Hoimes CJ, Necchi A et al. Perioperative pembrolizumab therapy in muscle-invasive bladder cancer: Phase III KEYNOTE-866 and KEYNOTE-905/EV-303. Future Oncol 2021; 17(24): 3137–3150. https://doi.org/10.2217/fon-2021-0273.

8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; Version 3.1; Langversion [online]. 2026 [Zugriff: 09.09.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLl_S3_Frueherkennung-Diagnose-Therapie-Nachsorge-Harnblasenkarzinom_2026-07.pdf.

9. Astellas. Padcev 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2026 [Zugriff: 09.09.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/.

10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom) [online]. 2024 [Zugriff: 19.08.2026]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/urothelkarzinom-harnblasenkarzinom/@@guideline/html/index.html.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression = 1 %, adjuvante Therapie) [online]. 2026 [Zugriff: 09.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7849/2026-06-04_AM-RL-XII_Nivolumab_D-1280_BAnz.pdf.

12. Bristol-Meyers Squibb. OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use [online]. 04.2025 [Zugriff: 19.10.2026]. URL: https://labels.fda.gov/.

13. Squibb B-M. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer

Infusionslösung [online]. 07.2026. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022541.

14. van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A et al. EAU Guidlines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [online]. 2026 [Zugriff: 09.09.2026]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2026_2026-04-20-202710_hcks.pdf.

15. Powles T, Bellmunt J, Comperat E et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol 2024; 35(6): 485-490. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.03.001.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie, Kombination mit Pembrolizumab) [online]. 2025 [Zugriff: 09.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7148/2025-04-03_AM-RL-XII-XIIa_Enfortumab-Vedotin_D-1107_BAnz.pdf.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-98.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Durvalumab; mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 09.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1247/2025-12-08_Wortprotokoll_Durvalumab_D-1227.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Erdafitinib; mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 09.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1158/2025-05-05_Wortprotokoll_Erdafitinib_D-1150.pdf.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Enfortumab vedotin + Pembrolizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch]((pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475) AND (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
(pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475)) AND (enfortumab* OR ASG-22CE OR ASG22CE OR (ASG 22CE))

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
enfortumab, ASG-22CE, ASG22CE [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

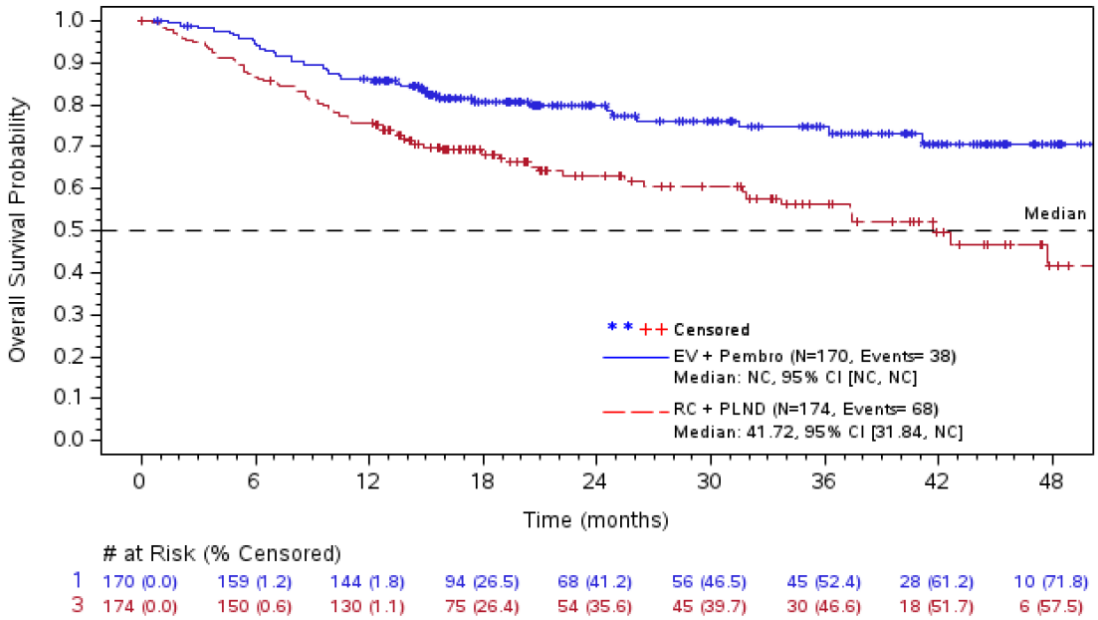


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie EV-303

I Anhang B.2 Morbidität

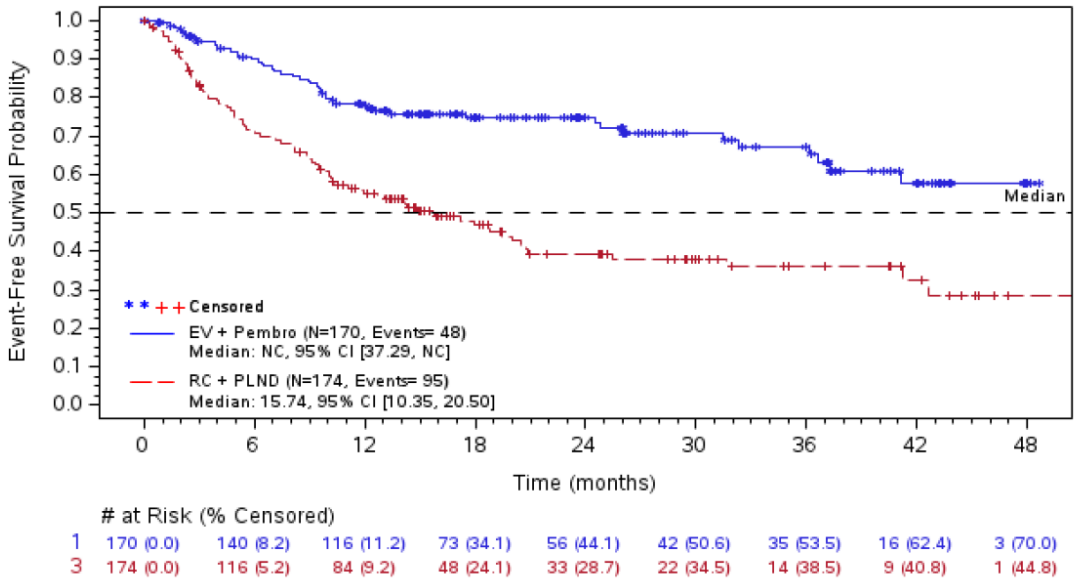


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des Kurativen Therapieansatzes (abgebildet über EFS) in der Studie EV-303

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der 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
- Gesamtrate 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 19: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab** **N = 167**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 159**
EV-303		
Gesamtrate UEs	167 (100,0)	103 (64,8)
Blood and Lymphatic System Disorders	69 (41,3)	19 (11,9)
Anaemia	51 (30,5)	19 (11,9)
Neutropenia	16 (9,6)	0 (0)
Cardiac Disorders	17 (10,2)	6 (3,8)
Endocrine Disorders	33 (19,8)	0 (0)
Hypothyroidism	24 (14,4)	0 (0)
Eye Disorders	41 (24,6)	0 (0)
Dry Eye	10 (6,0)	0 (0)
Lacrimation Increased	16 (9,6)	0 (0)

Tabelle 19: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab** **N = 167**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 159**
Gastrointestinal Disorders	118 (70,7)	45 (28,3)
Abdominal Pain	17 (10,2)	9 (5,7)
Constipation	46 (27,5)	13 (8,2)
Diarrhoea	57 (34,1)	5 (3,1)
Dry Mouth	18 (10,8)	1 (0,6)
Nausea	43 (25,7)	12 (7,5)
Vomiting	15 (9,0)	6 (3,8)
General Disorders and Administration Site Conditions	107 (64,1)	22 (13,8)
Asthenia	29 (17,4)	3 (1,9)
Fatigue	54 (32,3)	7 (4,4)
Oedema Peripheral	16 (9,6)	3 (1,9)
Pyrexia	19 (11,4)	4 (2,5)
Hepatobiliary Disorders	16 (9,6)	1 (0,6)
Infections and Infestations	97 (58,1)	48 (30,2)
Urinary Tract Infection	40 (24,0)	20 (12,6)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	44 (26,3)	29 (18,2)
Procedural Pain	9 (5,4)	12 (7,5)
Investigations	86 (51,5)	15 (9,4)
Alanine Aminotransferase Increased	32 (19,2)	2 (1,3)
Aspartate Aminotransferase Increased	40 (24,0)	0 (0)
Blood Creatinine Increased	19 (11,4)	6 (3,8)
Weight Decreased	33 (19,8)	5 (3,1)
Metabolism and Nutrition Disorders	90 (53,9)	19 (11,9)
Decreased Appetite	47 (28,1)	3 (1,9)
Hyperglycaemia	21 (12,6)	1 (0,6)
Hyperkalaemia	10 (6,0)	2 (1,3)
Hypokalaemia	16 (9,6)	4 (2,5)
Hyponatraemia	12 (7,2)	0 (0)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	39 (23,4)	4 (2,5)
Arthralgia	10 (6,0)	1 (0,6)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	23 (13,8)[c]	15 (9,4)
Prostate Cancer	19 (11,4)	15 (9,4)

Tabelle 19: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab** **N = 167**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 159**
Nervous System Disorders	98 (58,7)	4 (2,5)
Dizziness	12 (7,2)	0 (0)
Dysgeusia	47 (28,1)	0 (0)
Neuropathy Peripheral	17 (10,2)	0 (0)
Paraesthesia	11 (6,6)	0 (0)
Peripheral Sensory Neuropathy	23 (13,8)	0 (0)
Taste Disorder	11 (6,6)	0 (0)
Psychiatric Disorders	28 (16,8)	10 (6,3)
Insomnia	18 (10,8)	7 (4,4)
Renal and Urinary Disorders	44 (26,3)	14 (8,8)
Acute Kidney Injury	11 (6,6)	4 (2,5)
Haematuria	11 (6,6)	1 (0,6)
Reproductive System and Breast Disorders	17 (10,2)	4 (2,5)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	45 (26,9)	12 (7,5)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	143 (85,6)	4 (2,5)
Alopecia	58 (34,7)	0 (0)
Dry Skin	25 (15,0)	1 (0,6)
Pruritus	79 (47,3)	0 (0)
Rash	42 (25,1)	1 (0,6)
Rash Maculo-Papular	27 (16,2)	0 (0)
Vascular Disorders	27 (16,2)	12 (7,5)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 28.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
c. Abweichende Angaben zwischen Modul 4 A und Studienbericht. Durch zusätzlichen Einschluss der PTs: Progression einer Neubildung, Progression einer bösartigen Neubildung, und Progression einer Erkrankung ohne Bezug auf die Studienmedikation kommt zusätzlich in Modul 4 lediglich eine Patientin ode Patient dazu.

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 20: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab** **N = 167**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 159**
EV-303		
Gesamtrate SUEs[c]	98 (58,7)	65 (40,9)
Gastrointestinal Disorders	21 (12,6)	12 (7,5)
General Disorders and Administration Site Conditions	9 (5,4)	8 (5,0)
Infections and Infestations	49 (29,3)	37 (23,3)
Urinary Tract Infection	17 (10,2)	15 (9,4)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	11 (6,6)	7 (4,4)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	9 (5,4) [c]	4 (2,5)
Renal and Urinary Disorders	19 (11,4)	8 (5,0)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	10 (6,0)	0 (0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 28.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
c. Anders als in Tabelle 15 sind die Ereignisse der Grunderkrankung (PTs: Progression einer Neubildung, Progression einer bösartigen Neubildung und Progression einer Erkrankung ohne Bezug zur Studienmedikation) in dieser Tabelle enthalten. Dadurch kommt eine Patientin oder Patient dazu.

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 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab** **N = 167**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 159**
EV-303		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	120 (71,9)[c]	73 (45,9)
Blood and Lymphatic System Disorders	27 (16,2)	10 (6,3)
Anaemia	15 (9,0)	10 (6,3)
Neutropenia	10 (6,0)	0 (0)
Gastrointestinal Disorders	31 (18,6)	16 (10,1)
General Disorders and Administration Site Conditions	13 (7,8)	10 (6,3)
Infections and Infestations	55 (32,9)	43 (27,0)
Urinary Tract Infection	20 (12,0)	17 (10,7)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	10 (6,0)	12 (7,5)
Investigations	16 (9,6)	1 (0,6)
Metabolism and Nutrition Disorders	26 (15,6)	4 (2,5)
Renal and Urinary Disorders	19 (11,4)	8 (5,0)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	27 (16,2)	0 (0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 28.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
c. Anders als in Tabelle 15 sind die Ereignisse der Grunderkrankung (PTs: Progression einer Neubildung, Progression einer bösartigen Neubildung und Progression einer Erkrankung ohne Bezug zur Studienmedikation) in dieser Tabelle enthalten. Dadurch kommt eine Patientin oder Patient dazu.

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

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab** **N = 167**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 159**
EV-303		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	81 (48,5)	0 (0)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	21 (12,6)	0 (0)
Pruritus	3 (1,8)	0 (0)
Rash	3 (1,8)	0 (0)
Dermatitis Exfoliative Generalised	2 (1,2)	0 (0)
Rash Maculo-Papular	2 (1,2)	0 (0)
Skin Exfoliation	2 (1,2)	0 (0)
Toxic Epidermal Necrolysis	2 (1,2)	0 (0)
Dermatitis	1 (0,6)	0 (0)
Dermatitis Bullous	1 (0,6)	0 (0)
Papule	1 (0,6)	0 (0)
Rash Vesicular	1 (0,6)	0 (0)
Toxic Erythema Of Chemotherapy	1 (0,6)	0 (0)
Toxic Skin Eruption	1 (0,6)	0 (0)
Urticaria	1 (0,6)	0 (0)
Nervous System Disorders	16 (9,6)	0 (0)
Peripheral Sensory Neuropathy	4 (2,4)	0 (0)
Neuropathy Peripheral	3 (1,8)	0 (0)
Dysgeusia	2 (1,2)	0 (0)
Neurotoxicity	2 (1,2)	0 (0)
Haemorrhage Intracranial	1 (0,6)	0 (0)
Myasthenia Gravis	1 (0,6)	0 (0)
Paraesthesia	1 (0,6)	0 (0)
Peripheral Motor Neuropathy	1 (0,6)	0 (0)
Polyneuropathy	1 (0,6)	0 (0)
Gastrointestinal Disorders	12 (7,2)	0 (0)
Diarrhoea	7 (4,2)	0 (0)
Intestinal Obstruction	2 (1,2)	0 (0)
Colitis	1 (0,6)	0 (0)
Immune-Mediated Enterocolitis	1 (0,6)	0 (0)
Small Intestinal Obstruction	1 (0,6)	0 (0)

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab** **N = 167**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 159**
Infections And Infestations	7 (4,2)	0 (0)
Sepsis	2 (1,2)	0 (0)
Bacterial Infection	1 (0,6)	0 (0)
Endocarditis	1 (0,6)	0 (0)
Eye Infection	1 (0,6)	0 (0)
Urinary Tract Infection	1 (0,6)	0 (0)
Urosepsis	1 (0,6)	0 (0)
Investigations	6 (3,6)	0 (0)
Alanine Aminotransferase Increased	3 (1,8)	0 (0)
Aspartate Aminotransferase Increased	3 (1,8)	0 (0)
Amylase Increased	1 (0,6)	0 (0)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	1 (0,6)	0 (0)
Blood Creatinine Increased	1 (0,6)	0 (0)
Glomerular Filtration Rate Decreased	1 (0,6)	0 (0)
Renal And Urinary Disorders	6 (3,6)	0 (0)
Acute Kidney Injury	2 (1,2)	0 (0)
Autoimmune Nephritis	1 (0,6)	0 (0)
Nephritis	1 (0,6)	0 (0)
Renal Impairment	1 (0,6)	0 (0)
Tubulointerstitial Nephritis	1 (0,6)	0 (0)
General Disorders And Administration Site Conditions	4 (2,4)	0 (0)
Fatigue	2 (1,2)	0 (0)
Death	1 (0,6)	0 (0)
Multiple Organ Dysfunction Syndrome	1 (0,6)	0 (0)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	4 (2,4)	0 (0)
Pneumonitis	3 (1,8)	0 (0)
Respiratory Distress	1 (0,6)	0 (0)
Cardiac Disorders	3 (1,8)	0 (0)
Acute Myocardial Infarction	1 (0,6)	0 (0)
Myocardial Infarction	1 (0,6)	0 (0)
Myocarditis	1 (0,6)	0 (0)

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (neoadjuvant + adjuvant) vs. beobachtendes Abwarten oder Nivolumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab** **N = 167**	**Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab** **N = 159**
Hepatobiliary Disorders	3 (1,8)	0 (0)
Hepatic Function Abnormal	1 (0,6)	0 (0)
Hepatitis	1 (0,6)	0 (0)
Hypertransaminasaemia	1 (0,6)	0 (0)
Metabolism And Nutrition Disorders	2 (1,2)	0 (0)
Diabetes Mellitus	1 (0,6)	0 (0)
Hypokalaemia	1 (0,6)	0 (0)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	2 (1,2)	0 (0)
Arthralgia	2 (1,2)	0 (0)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	2 (1,2)	0 (0)
Bile Duct Cancer	1 (0,6)	0 (0)
Colon Cancer	1 (0,6)	0 (0)
Blood And Lymphatic System Disorders	1 (0,6)	0 (0)
Anaemia	1 (0,6)	0 (0)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	1 (0,6)	0 (0)
Road Traffic Accident	1 (0,6)	0 (0)

a. MedDRA-Version 28.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

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

I Anhang D 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 zugehörigen Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan dargelegt.

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

Dosierung

Bei Verwendung in Kombination mit Pembrolizumab beträgt die empfohlene Dosis von Enfortumab vedotin zur perioperativen Behandlung von MIBC-Patienten 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 und 8 eines 21-tägigen Zyklus, und zwar:

Neoadjuvant: 3 Zyklen oder bis zur Progression der Erkrankung, die eine kurativ intendierte radikale Zystektomie ausschließt, oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Adjuvant: 6 Zyklen oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Padcev ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die empfohlene Dosis muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht werden. Enfortumab vedotin darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Spezielle Patientengruppen

Für Patienten ≥ 65 Jahren, Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktions-störung 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.

Interaktionen und Überdosierung

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 jedoch 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.

Nebenwirkungen

Empfehlungen zu Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen sind in der Fachinformation angegeben. Für die unerwünschten Ereignisse Hautreaktionen, Pneumonitis/ILD Hyperglykämie und periphere Neuropathie sind spezifische Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, -reduktion und zum Absetzen definiert.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bestehen in Bezug auf Hautreaktionen, Pneumonitis/ILD, Hyperglykämie, periphere Neuropathie, Augenerkrankungen, Extravasat an der Infusionsstelle, embryo-fetale Toxizität und Empfängnisverhütung. Des Weiteren sind gesonderte Hinweise zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit zu beachten.

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 Risiko-minimierung 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.

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

Seite

II Tabellenverzeichnis II.3
II Abbildungsverzeichnis II.4
II Abkürzungsverzeichnis II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) .II.14
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch II.14
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie II.15
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen II.15
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung II.15
II 2.5 Versorgungsanteile II.19
II 3 Literatur II.20

II Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr II.16

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
MIBC	muskelinvasives Harnblasenkarzinom
MIUC	muskelinvasives Urothelkarzinom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
T	Primärtumor (nach Klassifikation maligner Tumore [TNM-Klassifikation])
TNM	Klassifikation maligner Tumore (Tumor, Lymphknoten, Metastasen)
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das muskelinvasive Harnblasenkarzinom (MIBC) stellt der pharmazeutische Unternehmer (pU) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Enfortumab Vedotin [1]. Demnach ist Enfortumab Vedotin gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Pembrolizumab als neoadjuvante Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie als adjuvante Behandlung angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem MIBC, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht infrage kommt.

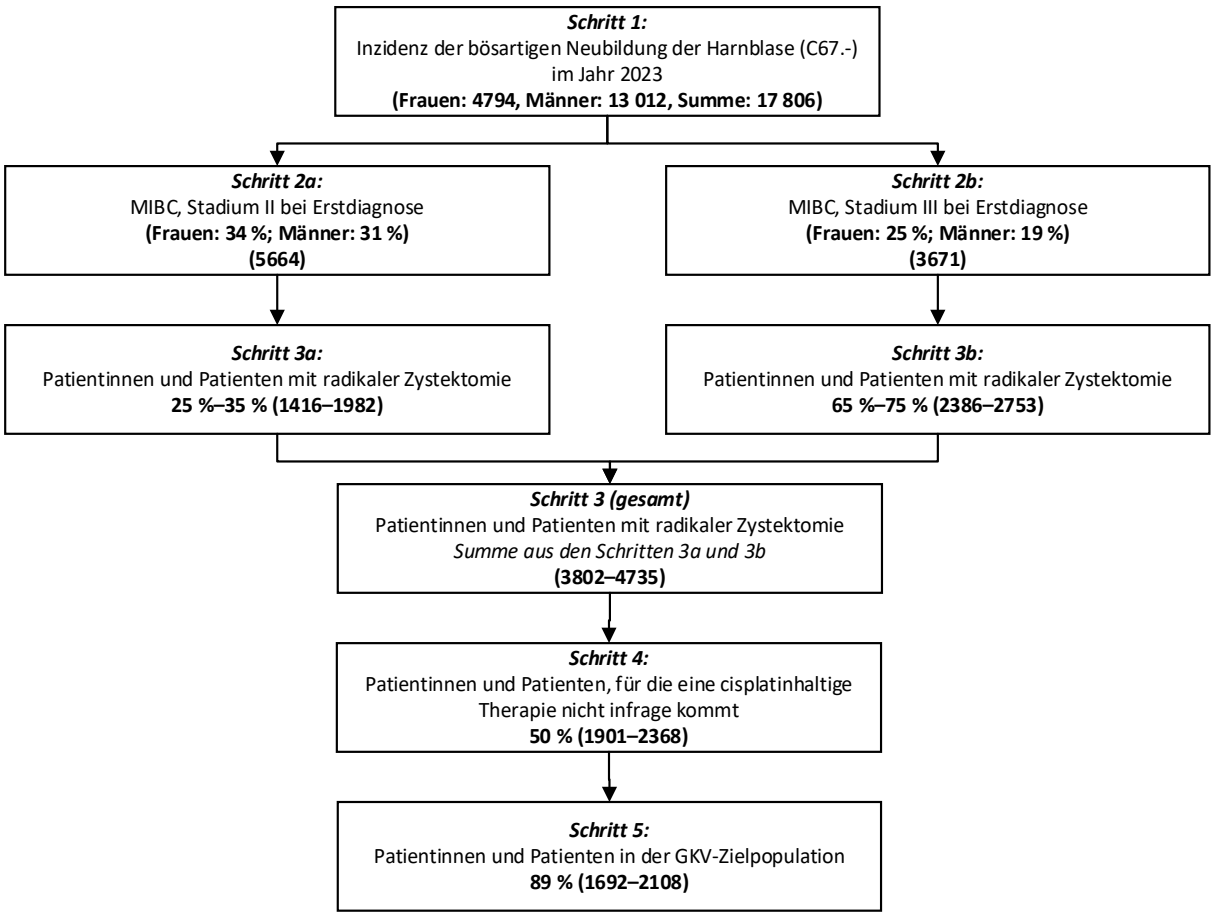
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass trotz der verfügbaren Therapiemöglichkeiten ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten mit MIBC innerhalb von 5 Jahren verstirbt. Zudem gebe es für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht infrage kommt, aktuell nur limitierte Behandlungsoptionen. Aus diesem Grund bestehe weiterhin Bedarf an wirksamen und verbesserten Therapieoptionen, die früh zu einer Tumorkontrolle führen und die Chance auf eine Heilung erhöhen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MIBC: muskelinvasive Harnblasenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Inzidenz der bösartigen Neubildung der Harnblase (C67.-) im Jahr 2023

Der pU gibt als Ausgangsbasis seiner Berechnung die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms im Jahr 2023 an, klassifiziert mit dem Diagnosecode C67.- (Bösartige Neubildung der Harnblase) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) [2]. Der Datenbankabfrage (Datenstand: 19.11.2025) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) [3] entnimmt er eine Fallzahl von 17 806 Patientinnen und Patienten (4794 Frauen und 13 012 Männer).

Schritte 2a und 2b: Patientinnen und Patienten mit resezierbarem MIBC

Der pU operationalisiert die Patientinnen und Patienten mit resezierbarem MIBC als Patientinnen und Patienten mit einer Erstdiagnose in den Stadien II und III nach der Stadieneinteilung der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [4].

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem MIBC in den genannten Stadien zu ermitteln, zieht er den RKI-Bericht „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2025 [5] heran, der Kennzahlen für den Diagnosezeitraum 2021 bis 2023 enthält. Demnach werden bei Erstdiagnose 34 % der Frauen und 31 % der Männer im Stadium II bzw. 25 % der Frauen und 19 % der Männer im Stadium III diagnostiziert [5]. Die Anteilswerte beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Angaben zur Stadienverteilung.

Im Schritt 2a überträgt der pU die geschlechterspezifischen Anteilswerte im Stadium II auf die Patientenzahlen in Schritt 1 und erhält 5664 Patientinnen und Patienten mit MIBC im Stadium II (1630 Frauen und 4034 Männer).

Im Schritt 2b überträgt er die geschlechterspezifischen Anteilswerte im Stadium III auf die Patientenzahlen in Schritt 1 und erhält 3671 Patientinnen und Patienten mit MIBC im Stadium III (1199 Frauen und 2472 Männer).

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die eine radikale Zystektomie erhalten haben

Nachfolgend leitet der pU Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine radikale Zystektomie erhalten haben, her. Die Anteilswerte schätzt der pU anhand einer Abbildung im Bericht „Krebs in Sachsen-Anhalt“ des Klinischen Krebsregisters Sachsen-Anhalt [6] in der – nach Stadium differenziert – Primärtumor-Operationen in den Jahren 2020 und 2021 in Form eines Säulendiagramms dargestellt werden. Die radikale Zystektomie wird dabei laut pU über den Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Code 5-576 (Operationen an der Harnblase: Zystektomie) operationalisiert. Die Anteilswerte basieren auf 270 Patientinnen und Patienten im Stadium II und 135 im Stadium III.

Für Schritt 3a schätzt der pU, dass ca. 30 % der Patientinnen und Patienten im Stadium II eine Zystektomie erhalten. Er überträgt eine Anteilsspanne (25 % bis 35 %), die laut pU der Unsicherheit (u. a. aufgrund der Schätzung auf Basis einer Abbildung) Rechnung tragen soll, auf Schritt 2a und erhält 1416 bis 1982 Patientinnen und Patienten (Schritt 3a).

Für Schritt 3b schätzt der pU, dass ca. 70 % der Patientinnen und Patienten im Stadium III eine Zystektomie erhalten. Analog zu Schritt 3a überträgt er eine Anteilsspanne (65 % bis 75 %) auf Schritt 2b und erhält 2386 bis 2753 Patientinnen und Patienten (Schritt 3b).

Der pU bildet die Summe aus Schritt 3a und 3b und erhält insgesamt 3802 bis 4735 Patientinnen und Patienten, die eine Zystektomie erhalten haben.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht infrage kommt

Anschließend grenzt der pU auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht infrage kommt. Hierfür diskutiert er mehrere Literaturangaben

[4,7-11]. Auf Basis der Literatur geht der pU letztendlich pauschal davon aus, dass circa 50 % der Patientinnen und Patienten nicht für eine cisplatinhaltige Therapie infrage kommen.

Übertragen auf die Patientinnen und Patienten des vorherigen Schritts gibt der pU eine Anzahl von 1901 bis 2368 Patientinnen und Patienten an, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht infrage kommt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89 % [12-15] ermittelt der pU eine Anzahl von 1692 bis 2108 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU ausgewiesene Anzahl mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Inzidenz der bösartigen Neubildung der Harnblase (C67.-) im Jahr 2023

Es ist darauf hinzuweisen, dass neue Daten des ZfKD in der Datenbankabfrage bis zum Jahr 2023 vorliegen. Mit Bezug auf die Zahlen für das Jahr 2023 gibt das ZfKD allerdings an, dass diese noch als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [3].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit resezierbarem MIBC

Wie auch vom pU thematisiert, berücksichtigt er keine Patientinnen und Patienten mit Progress ins Stadium II oder III nach Erstdiagnose in einem früheren Stadium. Dies führt zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in diesem Schritt.

Der pU operationalisiert die Zielpopulation anhand der Stadien II und III. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“ [4] wird das Harnblasenkarzinom anhand des pathologischen Tumor-Deskriptor T2 oder höher (≥ pT2) als muskelinvasives Harnblasenkarzinom klassifiziert. Das vom pU einbezogene Stadium III beinhaltet jedoch zum einen auch u. a. Karzinome mit dem Primärtumor-Deskriptor T1 (Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein), die nicht den muskelinvasiven Blasenkarzinomen zuzuordnen sind. Zum anderen können in Stadium IIIB auch Patientinnen und Patienten mit nicht-resezierbarem MIBC umfasst sein.

Die Anteilswerte der Stadienverteilung bei Erstdiagnose basieren auf dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland“ [5], in dem zu über 40 % der Patientinnen und Patienten keine Angaben zum

Stadium vorliegen. Dies führt zu Unsicherheit, da die Stadienverteilung unter den Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Stadium von derjenigen mit bekanntem Stadium abweichen könnte.

Insgesamt ist dieser Schritt aufgrund gegenläufiger Effekte mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die eine radikale Zystektomie erhalten haben

Die Anteilswerte in Schritt 3 sind mit Unsicherheit behaftet, da die Anteilswerte nur auf Angaben aus 1 Bundesland beruhen. Wie der pU selbst erwähnt, liegt diesem Vorgehen die Annahme zugrunde, dass sich das Versorgungsgeschehen zwischen den Bundesländern nicht relevant unterscheide. Zudem beruht die Schätzung der Anteilswerte auf einer Abbildung [6]. Um den damit verbundenen Unsicherheiten Rechnung zu tragen, veranschlagt der pU auf die geschätzten Anteilswerte jeweils pauschal eine Spanne in Höhe von ± 5 % für die er keine Quelle liefert.

Außerdem erfolgt die Operationalisierung der radikalen Zystektomie anhand des OPS-Codes 5-576, der neben der radikalen Zystektomie auch z. B. die einfache Zystektomie beinhaltet.

Der pU stellt zur Plausibilisierung u. a. Angaben zu durchgeführten Operationen („Zystektomie“ und „vordere Exenteration“) aus dem Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren [16] dar. Diese liegen mit 38,4 % im Stadium II, 81,8 % im Stadium IIIA und 88,1 % im Stadium IIIB etwas über den verwendeten Anteilswerten. Der pU erläutert dazu, dass in zertifizierten Zentren eine prozentual höhere Anzahl von Operationen durchgeführt werde. Letztlich liefert der pU auch Daten aus einer Datenbankabfrage im DatenBrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [17]: Für das Jahr 2024, den Diagnosecode C67.- und den OPS-Code 5-576 ergibt sich über alle Stadien hinweg eine Anzahl von 6382 Patientinnen und Patienten mit einer Zystektomie. Diese Anzahl liegt innerhalb der Spanne, die sich auf Grundlage der Anteilswerte für die Stadien I bis IV (jeweils ± 5 %) aus der Abbildung im Bericht „Krebs in Sachsen-Anhalt“ des Klinischen Krebsregisters Sachsen-Anhalt [6] ergeben würde (4965 bis 6426 Patientinnen und Patienten). Die oben adressierte Unsicherheit bezüglich der Operationalisierung anhand des OPS-Codes 5-576 ist allerdings auch bei dieser Analyse zu berücksichtigen.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht infrage kommt

Der Anteilswert ist aus folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet:

- Die zugrundeliegenden Studien ziehen größtenteils lediglich die Nierenfunktion dafür in Betracht, dass eine cisplatinhaltige Therapie für Patientinnen und Patienten nicht infrage kommt [4,7-11]. Gemäß der S3-Leitlinie [4] kommen hierfür allerdings auch weitere

Kriterien, wie z. B. ein schlechter Allgemeinzustand oder Hörverlust in der Audiometrie, infrage.

- Die Operationalisierung von „Cisplatin (un)geeignet“ gemäß S3-Leitlinie [4] unterscheidet sich teilweise von der Versorgungsrealität, da einerseits Patientinnen und Patienten trotz Eignung keine cisplatinhaltige Therapie erhalten und andererseits Patientinnen und Patienten trotz fehlender Eignung eine cisplatinhaltige Therapie erhalten [11].
- Die Studien sind aufgrund des länger zurückliegenden Beobachtungszeitraums teilweise nur eingeschränkt auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar [7-9].
- Teilweise werden die Anteilswerte über Studien ermittelt, bei denen Patientinnen und Patienten, die eine neodadjuvante Behandlung erhalten haben, aus der Grundgesamtheit ausgeschlossen wurden, wodurch diese Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben [7]. Außerdem beziehen sich die vom pU diskutierten Anteilswerte teilweise auf den Zeitpunkt nach einer Zystektomie [7].
- Die in den Publikationen beschriebenen Patientenpopulationen umfassen teilweise Patientinnen und Patienten, die kein MIBC aufweisen [8].

Die Publikation von Ohlmann et al. [11] stellt aufgrund der vergleichsweisen aktuellen Daten für den deutschen Versorgungskontext trotz Unsicherheit (u. a. fehlende Stratifizierung nach Patientinnen und Patienten mit erhaltener bzw. nicht erhaltener Zystektomie) die geeignetste Publikation dar. Je nach Operationalisierung lässt sich der Publikation entnehmen, dass bei 50,2 % der 576 Patientinnen und Patienten mit MIBC eine Zystektomie ohne cisplatinhaltige Chemotherapie erfolgte, wohingegen gemäß Kriterien der Leitlinie 58,3 % „Cisplatin geeignet“, 26,9 % „Cisplatin ungeeignet“ und 9,9 % „Cisplatin bedingt geeignet“ waren. Dabei ist zu beachten, dass sowohl Patientinnen und Patienten, die als „Cisplatin geeignet“ eingestuft wurden, keine cisplatinhaltige Therapie erhielten. Ebenso erhielt ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten, die ursprünglich als „Cisplatin ungeeignet“ eingestuft wurden, dennoch eine cisplatinhaltige Chemotherapie. Insgesamt ist der Anteil daher je nach Operationalisierung mit Unsicherheit behaftet.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es liegt kein Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet vor, allerdings kann teilweise eine Einordnung zum Verfahren von Durvalumab [18-20] vorgenommen werden. Durvalumab ist angezeigt in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem MIBC [21]. Somit kommt für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Durvalumab – im Gegensatz zu Enfortumab Vedotin – eine cisplatinhaltige neoadjuvante Behandlung infrage.

Im Verfahren zu Durvalumab wurden 4835 bis 6431 Patientinnen und Patienten mit MIBC ermittelt, für die eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Schritt 5 [20]). Der Berechnung liegt eine Spanne von rund 68 % bis 73 % für diejenigen zugrunde, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist. Hieraus ergibt sich im Umkehrschluss eine Spanne von 27 % bis 32 % für diejenigen, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist (entspricht 2251 bis 2368 Patientinnen und Patienten). Diese Patientenzahlen liegen in vergleichbarer Größenordnung wie im vorliegenden Verfahren (1901 bis 2368 Patientinnen und Patienten vor Veranschlagung des GKV-Anteils; Schritt 4).

Auch die Patientenzahlen im Verfahren zu Durvalumab wurden insgesamt als unsicher bewertet [20]. Im Vergleich zum vorliegenden Verfahren ergeben sich folgende Unterschiede:

- Im Verfahren zu Durvalumab wurden Patientinnen und Patienten berücksichtigt mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium II bzw. IIIA progredieren. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar und fehlt im vorliegenden Verfahren.
- Im Unterschied zum Verfahren zu Durvalumab wurden im vorliegenden Verfahren auch Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB berücksichtigt.
- Im Verfahren zu Durvalumab wurden Patientinnen und Patienten berücksichtigt bei denen zwar ursprünglich eine Zystektomie geplant war, die jedoch keine erhalten haben. Dieses Vorgehen wurde angesichts des Anwendungsgebiets als tendenzielle Überschätzung bewertet.
- Im Verfahren zu Durvalumab liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht infrage kommt, bei ca. 27 % bis 32 %, im vorliegenden Verfahren hingegen bei rund 50 %. Für beide Verfahren sind die Anteilswerte mit Unsicherheit behaftet.

Insgesamt sind die ausgewiesenen GKV-Zielpopulationen in beiden Verfahren mit Unsicherheit behaftet.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten Jahren konstant bleibt und weist bis einschließlich zum Jahr

2031 eine Anzahl von 1692 bis 2108 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]**	**Kommentar**
Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab	Erwachsene mit resezierbarem MIBC, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie	1692–2108	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind: ▪ die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium II bzw. III progredieren und ▪ die Operationalisierung von Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht infrage kommt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MIBC: muskelinvasives Blasenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Ein Therapieschema bestehend aus

- radikaler Zystektomie gefolgt von
  - beobachtendem Abwarten oder
  - Nivolumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-Programmed-Cell-Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des muskelinvasiven Urothelkarzinoms [MIUC] infrage).

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten werden die Kosten als nicht bezifferbar angesehen. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.3.

Nivolumab ist in 2 Darreichungsformen verfügbar: intravenös [22] und subkutan [23]. Für Nivolumab (subkutan) [23] liefert der pU keine Angaben. Die Arzneimittelkosten auf Grundlage der subkutanen Darreichung sind geringer als die Arzneimittelkosten, die der pU auf Grundlage der 2-wöchigen intravenösen Darreichung ermittelt. Zudem entfallen die Kosten gemäß Hilfstaxe bei der subkutanen Darreichung, sodass insgesamt geringere Jahrestherapiekosten als bei der intravenösen Darreichung entstehen.

Der pU stellt die Jahrestherapiekosten im 1. Behandlungsjahr für Enfortumab Vedotin, Pembrolizumab und Nivolumab (intravenös) dar, die im Folgenden bewertet werden. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten nimmt er an, dass die Gesamtdauer der medikamentösen Therapie einen Zeitraum von ≤ 12 Monaten umfasst. Der pU weist aber darauf hin, dass die Gesamttherapie inklusive neoadjuvanter Behandlung (sofern zutreffend), Operation und adjuvanter Behandlung auch eine Gesamtdauer von über 1 Jahr umfassen könne.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Zu bewertende Kombinationstherapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab entsprechen den Fachinformationen [1,24]. Der Verbrauch von Enfortumab Vedotin richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 78,3 kg gemäß den Erstergebnissen zu den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2025 [25] zugrunde.

Für die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab geht der pU von einem Therapieschema von 200 mg alle 3 Wochen über 14 Zyklen aus und verweist auf die Fachinformation sowie das

Dosierungsschema in der Zulassungsstudie EV-303 in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Enfortumab Vedotin [1,24]. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation von Pembrolizumab für das adjuvante Setting auch ein Therapieschema von 400 mg alle 6 Wochen über 7 Zyklen möglich ist [24].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Laut der Fachinformation von Nivolumab (intravenös [22]) erfolgt die adjuvante Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie mit einer Dosis von 240 mg alle 2 Wochen oder einer Dosis von 480 mg alle 4 Wochen, wobei die adjuvante Behandlungsdauer auf maximal 12 Monate begrenzt ist. Der pU veranschlagt für die adjuvante Behandlungsphase eine Behandlungsdauer von insgesamt 1 Jahr und gibt insgesamt 26 Behandlungszyklen für die 2-wöchentliche Anwendung an. Dies ist nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation von Nivolumab (intravenös) auch ein Therapieschema von 13 Behandlungszyklen mit 480 mg alle 4 Wochen möglich ist [22].

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Enfortumab Vedotin, Pembrolizumab und Nivolumab (intravenös) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2026 wieder.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Enfortumab Vedotin, Pembrolizumab und Nivolumab (intravenös) können gemäß Fachinformationen jedoch zusätzliche Kosten anfallen wie beispielsweise für die Verabreichung einer Infusion [1,22,24].

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum Stand 01.11.2025 plausibel [26]. Für die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab bzw. Nivolumab (intravenös) weist der pU die Kosten gemäß Hilfstaxe ausschließlich für das 3- bzw. 2-wöchentliche Behandlungsschema aus. Beim Heranziehen des 6- bzw. 4-wöchentlichen Behandlungsschemas können niedrigere Kosten gemäß Hilfstaxe entstehen (siehe Abschnitt II 2.1).

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Der pU stellt die Jahrestherapiekosten im 1. Behandlungsjahr dar mit der Annahme, dass diese den Gesamtkosten entsprechen. Der pU gibt jedoch auch an, dass die Gesamtdauer der Therapie inklusive neoadjuvanter Behandlung, Operation und adjuvanter Behandlung einen Zeitraum von über 1 Jahr umfassen könne.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittel-kosten in €[a]	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]	Jahres-therapie-kosten in €[a]	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Neoadjuvant						
Enfortumab Vedotin	Erwachsene mit resezierbarem MIBC, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie	15 777,96	0	600,00	16 377,96	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
+ Pembrolizumab		13 735,14	0	300,00	14 035,14	
Adjuvant						
Enfortumab Vedotin	Erwachsene mit resezierbarem MIBC, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie	31 555,92	0,00	1200,00	32 755,92	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
+ Pembrolizumab		64 097,32	0,00	1400,00	65 497,32	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können bei Berücksichtigung eines 6-wöchentlichen Behandlungsschemas niedriger liegen als vom pU veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
Zu bewertende Therapie (insgesamt)						
neoadjuvant + adjuvant (insgesamt)	Erwachsene mit resezierbarem MIBC, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie	125 166,34	0,00	3500,00	128 666,34	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können bei Berücksichtigung eines 6-wöchentlichen Behandlungsschemas von Pembrolizumab im Rahmen der adjuvanten Behandlung niedriger liegen als vom pU veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Adjuvant						
beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit resezierbarem MIBC, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
Nivolumab[b] (intravenös)		75 611,64	0,00	2600,00	78 211,64	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können bei Berücksichtigung eines 4-wöchentlichen Behandlungsschemas niedriger liegen als vom pU veranschlagt. Bei Berücksichtigung der subkutanen Darreichungsform fallen niedrigere Arzneimittelkosten an und die Kosten gemäß Hilfstaxe entfallen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
a. Angaben des pU b. für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MIBC: muskelinvasives Blasenkarzinom; MIUC: muskelinvasives Urothelkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Enfortumab Vedotin, da eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile nicht möglich sei. Er geht davon aus, dass der tatsächliche Versorgungsanteil unter der berechneten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liege.

Der pU benennt Gegenanzeigen gemäß der Fachinformation [1].

II 3 Literatur

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

1. Astellas. Padcev 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2026 [Zugriff: 09.09.2026]. URL: https://www.fachinfo.de.

2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM Version 2026; Kapitel II; Bösartige Neubildungen der Harnorgane (C64-C68) [online]. 2025 [Zugriff: 08.12.2025]. URL: https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2026/block-c64-c68.htm.

3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 20.01.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

4. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebshilfe, Awmf. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-038OL [online]. 2025 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLl_S3_Frueherkennung-Diagnose-Therapie-Nachsorge-Harnblasenkarzinom_2025-04.pdf.

5. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland für 2021–2023 [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile.

6. Klinisches Krebsregister Sachsen-Anhalt. Krebs in Sachsen-Anhalt; Diagnosejahre 2020 - 2021 [online]. 2024 [Zugriff: 29.01.2026]. URL: https://www.kr-lsa.de/fileadmin/user_upload/krebsregister/pagecontent/Datenauswertung/Jahresberichte/Langbericht_09_08_2024.pdf.

7. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Cancer 2006; 107(3): 506–513. https://doi.org/10.1002/cncr.22031.

8. Thompson RH, Boorjian SA, Kim SP et al. Eligibility for neoadjuvant/adjuvant cisplatin-based chemotherapy among radical cystectomy patients. BJU Int 2014; 113(5b): E17–21. https://doi.org/10.1111/bju.12274.

9. Fazili A, Jazayeri SB, Rose KM et al. Cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive bladder cancer demonstrate poor long-term survival following immediate radical cystectomy. BJU Int 2026; 137(1): 181–188. https://doi.org/10.1111/bju.16895.

10. Osanto S, Álvarez Gómez de Segura C. Neoadjuvant and adjuvant treatments in muscle-invasive bladder cancer: Where are we? Arch Esp Urol 2020; 73(10): 971–985.

11. Ohlmann CH, Kerkmann M, Holtmann L et al. [Quality assurance for the treatment of muscle-invasive and metastasized bladder carcinoma in Germany : An initiative of the Working Groups Urological Oncology (AUO) and Internal Oncology (AIO) in the German Cancer Society (DKG)]. Urologie 2022; 61(12): 1351–1364. https://doi.org/10.1007/s00120-022-01870-z.

12. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. 2026 [Zugriff: 11.05.2026]. URL: https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0001.

13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung kompakt (Gebietsstand 15.05.2022) [online]. 2024 [Zugriff: 14.01.2026]. URL: https://ergebnisse.zensus2022.de/datenbank/online/statistic/1000A/table/1000A-0000.

14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2022; (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2023 [Zugriff: 14.01.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.

15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2024; (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2025 [Zugriff: 14.01.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.

16. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2025; Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren; Auditjahr 2024 / Kennzahlenjahr 2023 [online]. 2025 [Zugriff: 12.01.2026]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/unsere-themen/zertifizierung/jahresberichte-zertifizierter-zentren?file=files/content/unsere-themen/zertifizierung/jahresberichte/harnblasenkrebszentren/qualitaetsindikatoren_harnblase_2025-a1_250806.pdf&cid=635.

17. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK DatenBrowser [online]. 2025 [Zugriff: 03.02.2026]. URL: https://datenbrowser.inek.org/.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) [online]. 2026 [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7656/2026-01-22_AM-RL-XII_Durvalumab_D-1227.pdf.

19. AstraZeneca. Durvalumab (IMFINZI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 05.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1247/#dossier.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 03.11.2025]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-97.

21. Astra Zeneca. IMFINZI 50 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2018.

22. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2015.

23. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 300 mg / 600 mg Injektionslösung [online]. 05.2026 [Zugriff: 03.09.2026]. URL: https://www.fachinfo.de.

24. M. S. D. Sharp Dome. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2015.

25. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2026 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708.

26. G. K. V. Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen; Stand 1. November 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 01.02.2026]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_39._Ergaenzungsvereinbarung_gueltig_ab_01.11.2025.pdf.