



IQWiG-Berichte – Nr. 1458

Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) –

2. Addendum zum Auftrag A22-61

Addendum

Auftrag: G22-37
Version: 1.0
Stand: 16.11.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A22-61

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.10.2022

Interne Auftragsnummer

G22-37

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Corinna ten Thoren
- Sarah Mostardt

Schlagwörter:

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

Keywords:

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	2
2.1 Neue Erkenntnisse aus dem Stellungnahmeverfahren	2
2.2 Erkenntnisse aus der Versorgungsdatenanalyse des pU	3
2.3 Gesamtbewertung	4
2.4 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	6

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... 5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-1	Programmed Death Receptor-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
UICC	Union for International Cancer Control

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.10.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-61 (Enfortumab Vedotin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Enfortumab Vedotin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen Programmed-Death-Receptor-1(PD-1)- oder Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Inhibitor erhalten haben [2]. Auf dieses Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Addendum.

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

Eine Aufteilung der Zielpopulation entsprechend dieser beiden Fragestellungen hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in Modul 3 A des Dossiers nicht vorgenommen und reicht auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens keine entsprechenden Angaben nach [3].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Enfortumab Vedotin wurden aber in einer gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) mit der Stellungnahme vom 27.09.2022 [4] ergänzende Literatur mit Bezug zu den beiden vorgegebenen Fragestellungen an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [5].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren zusätzlich vorgelegten Evidenz zur Berechnung der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Zielpopulation) entsprechend der vom G-BA bestimmten Patientengruppen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU operationalisiert die erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben, u. a. als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Es ergab sich eine Spanne von 543 bis 993 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [5]. Im Rahmen der Dossierbewertung [1] wurden die vom pU ermittelten Patientenzahlen in der Gesamtschau als mit Unsicherheiten behaftet und potenziell unterschätzt bewertet.

Im Folgenden werden zum einen die Erkenntnisse dargestellt, die sich aus der Auswertung der Studien ergeben haben, die im Stellungnahmeverfahren im relevanten Kontext angeführt wurden. Zum anderen wird auf die Versorgungsdatenanalyse des pU eingegangen.

2.1 Neue Erkenntnisse aus dem Stellungnahmeverfahren

In der gemeinsamen Stellungnahme der DGU und der DGHO werden mit Szabados et al. (2017) [6] und Gomez de Liano Lista et al. (2019) [7] ergänzende Publikationen zitiert, die daraufhin geprüft wurden, ob sich hieraus Anteilswerte zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf die beiden vorgegebenen Fragestellungen entnehmen lassen. Der Publikation von Szabados et al. (2017) [6] lassen sich keine geeigneten Angaben entnehmen. In der Publikation von Gomez de Liano Lista et al. (2019) [7] lassen sich grundsätzlich geeignete Angaben finden. Diese Studie wird deshalb im Folgenden kurz beschrieben:

Publikation von Gomez de Liano Lista et al. (2019)

In der retrospektiven Analyse von Gomez de Liano Lista et al. 2019 [7] wurden Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom retrospektiv betrachtet, die nach einer Therapie mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren einen Progress aufweisen. Die Studie wurde zwischen den Jahren 2013 bis 2017 in 10 europäischen Versorgungszentren durchgeführt. Patientinnen und Patienten mit einer Response auf eine Therapie mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren wurden ausgeschlossen und die Studienkohorte auf 2 Gruppen aufgeteilt: Patientinnen und Patienten, die nach einer Erstlinienbehandlung mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor einen Progress aufweisen sowie diejenigen, die nach einer Chemotherapie und einer Behandlung mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren in einer späteren Therapielinie einen Progress aufweisen. Dabei wurde eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie als Erstlinie betrachtet, wenn die nachfolgende Behandlung innerhalb 1 Jahres nach Beendigung der Vortherapie begann. Insgesamt wurden 270 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, davon hatten 201 nach einer Chemotherapie eine Behandlung mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten. Von diesen erhielten 133 (66 %) keine und 68 (34 %) eine weitere systemische Therapie.

Bewertung:

Die in der Studie ausgewiesenen Anteilswerte erscheinen grundsätzlich geeignet, um die Zahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf die vorgegebenen Fragestellungen aufzuteilen, allerdings ergeben sich verschiedene Unsicherheiten, wodurch die Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheit behaftet ist:

- Es ist unklar, ob es sich bei denjenigen Patientinnen und Patienten, die keine weitere systemische Therapie erhalten haben, ausschließlich um Betroffene handelt, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist.
- Ein Teil des Betrachtungszeitraums liegt schon länger zurück, wodurch unklar ist, ob die Therapie der Patientinnen und Patienten noch der heutigen Versorgungspraxis entspricht.

2.2 Erkenntnisse aus der Versorgungsdatenanalyse des pU

In Modul 3 A des Dossiers [5] stellt der pU die Ergebnisse einer von ihm beauftragten Analyse von Versorgungsdaten dar (EVOLVE-Studie) dar. Dabei wurden u. a. Patientenakten einer Stichprobe von 501 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV, die sich im Zeitraum vom 01.07.2020 bis zum 31.12.2020 in Behandlung befanden, retrospektiv und anonymisiert ausgewertet.

Von den 501 Patientinnen und Patienten wurden über alle Therapielinien hinweg 49 als mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor behandelt identifiziert. Dem Analysebericht ist zu entnehmen, dass von diesen 32 Patientinnen und Patienten (65 %) eine nachfolgende Behandlung erhielten, d. h. 35 % erhielten im Umkehrschluss keine nachfolgende Behandlung. Von denjenigen mit einer nachfolgenden Behandlung erhielten 28 Personen eine Behandlung mit Taxanen oder Vinflunin, 1 Person eine erneute platinhaltige Behandlung und 3 Personen (rund 9 %) eine erneute Behandlung mit einem PD-1 oder PD-L1-Inhibitor. Insgesamt erhielten somit rund 59 % eine nachfolgende Chemotherapie und 41 % entweder keine weitere Behandlung oder eine (erneute) Behandlung mit einem PD-1 oder PD-L1-Inhibitor.

Bewertung:

Die dem Analysebericht entnommenen Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, die mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor vorbehandelt wurden und eine bzw. keine systemische Therapie erhalten haben sind in ihrer Aussagekraft zum Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation, für die eine Chemotherapie geeignet bzw. nicht geeignet ist, limitiert:

- Bei den 35 % der Patientinnen und Patienten, die keine nachfolgende Behandlung erhielten, bleibt unklar, in wieweit es sich hierbei um Betroffene handelt, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist.

- Bei den 9 % der Patientinnen und Patienten, die eine erneute Behandlung mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben, ist ebenfalls unklar, ob es sich hierbei um Betroffene handelt, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist.
- Im Rahmen der Analyse wurden lediglich 49 Betroffene betrachtet.
- Weiterhin sind die bereits in der Dossierbewertung zu Enfortumab Vedotin [1] erwähnten Limitationen zu beachten.

2.3 Gesamtbewertung

Die auf Grundlage der verfügbaren Evidenz gewonnenen Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, die mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor vorbehandelt wurden und keine systemische Therapie erhalten haben, sind aufgrund der oben beschriebenen Limitationen mit Unsicherheit behaftet. Unter Anwendung der Anteilswerte aus Gomez de Liano Lista et al. 2019 [7] sowie aus der Versorgungsdatenanalyse ergeben sich folgende Spannen der Anteilswerte:

- 34 % bis 59 % Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1)
- 41 % bis 66 % Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2)

Somit teilen sich die 543 bis 993 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wie folgt auf die Fragestellungen auf:

- 185 bis 588 Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1)
- 222 bis 655 Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2)

Im Rahmen der Dossierbewertung [1] wurden die vom pU ermittelten Patientenzahlen in der Gesamtschau als mit Unsicherheiten behaftet und potenziell unterschätzt bewertet.

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2.4 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-61 (Enfortumab Vedotin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] und des vorliegenden Addendums.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Enfortumab Vedotin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben, davon	543 bis 993	In der Gesamtschau sind die Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet und können eine Unterschätzung darstellen.
	Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1)	185 bis 588	Die zugrunde liegenden Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet.
	Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2)	222 bis 655	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PD-1: Programmed Death-Receptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-61_enfortumab-vedotin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Astellas Pharma Europe. Padcev 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Astellas Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1415: Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2022: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/836/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
4. Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1415: Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2022: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/836/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
5. Astellas Pharma. Enfortumab Vedotin (PADCEV); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/836/#dossier>.
6. Szabados B, van Dijk N, Tang YZ et al. Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. Eur Urol 2018; 73(2): 149-152. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.08.022>.
7. Gomez de Liano Lista A, van Dijk N, de Velasco Oria de Rueda G et al. Clinical outcome after progressing to frontline and second-line Anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer. Eur Urol 2020; 77(2): 269-276. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.004>.