

# 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

Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom,  
nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, Kombination  
mit Enfortumab Vedotin)

Vom 3. April 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. April 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. März 2025 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Pembrolizumab**

Beschluss vom: 3. April 2025

In Kraft getreten am: 3. April 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. August 2024):**

Keytruda ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. April 2025):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie):**

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie):**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- c) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Atezolizumab als Monotherapie,
- Pembrolizumab als Monotherapie und
- Best-Supportive-Care

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Verstopfung“ und „Appetitverlust“
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei den schweren UEs; im Detail Nachteile und Vorteile bei spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- Studie EV-302 / KN-A39: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab **vs.** Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin
- Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten, die für eine **Cisplatin**-basierte Therapie geeignet sind (n = 282)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-99) und dem Addendum (A25-23), sofern nicht anders indiziert.

- laufende, multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie
- 1. Datenschnitt vom 08. August 2023

## Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab- Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüber- leben	240	31,5 [25,4; n. b.] 69 (28,8)	242	18,4 [15,6; 27,5] 110 (45,5)	0,54 [0,40; 0,73] < 0,001 AD = +13,1 Monate
Gesamtüber- leben (Sensitivitäts- analyse 1 <sup>c</sup> )	240	31,5 [25,4; n. b.] 69 (28,8)	242	27,5 [18,4; n. b.] 89 (36,8)	0,66 [0,48; 0,90] 0,009 AD = + 4 Monate
Gesamtüber- leben (Sensitivitäts- analyse 2 <sup>d</sup> )	240	31,5 [25,4; n. b.] 69 (28,8)	242	n. e. [18,4; n. b.] 89 (36,8)	0,70 [0,51; 0,97] 0,030
Gesamtüber- leben (Sensitivitäts- analyse 3 <sup>e</sup> )	240	31,5 [25,4; n. b.] 69 (28,8)	242	20,4 [17,9; 30,9] 101 (41,7)	0,61 [0,45; 0,82] 0,001 AD = + 11,4 Monate

## Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>2</sup></b>					
	240	12,8 [10,4; n. b.] 115 (47,9)	242	6,5 [6,3; 7,7] 157 (64,9)	0,48 [0,38; 0,61] < 0,0001 AD = + 6,3 Monate
<b>Schmerz (BPI-SF – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>f</sup>)</b>					
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	210	2,0 [1,3; 4,5] 130 (61,9)	189	1,8 [1,1; 3,2] 113 (59,8)	0,93 [0,72; 1,21] 0,601
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) <sup>g</sup>	Keine geeigneten Daten vorhanden				
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>h</sup>)</b>					
Fatigue	210	0,4 [0,4; 0,6] 169 (80,5)	189	0,4 [0,4; 0,6] 157 (83,1)	0,80 [0,64; 1,00] 0,052
Übelkeit und Erbrechen	210	2,0 [1,1; 4,6] 131 (62,4)	189	0,4 [0,4; 0,8] 142 (75,1)	0,54 [0,42; 0,69] < 0,001 AD = + 1,6 Monate
Schmerzen	210	0,7 [0,5; 1,3] 147 (70,0)	189	1,1 [0,6; 1,4] 130 (68,8)	0,97 [0,76; 1,23] 0,801
Dyspnoe	210	2,4 [1,6; 4,6] 134 (63,8)	189	2,0 [1,7; 3,9] 107 (56,6)	1,00 [0,77; 1,29] 0,973
Schlaflosigkeit	210	2,3 [0,9; 4,5] 125 (59,5)	189	2,0 [0,9; 3,8] 113 (59,8)	0,85 [0,65; 1,09] 0,203

<sup>2</sup> Daten aus Modul 4 des Nutzenbewertungs-Dossiers vom 20. September 2024

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Appetitverlust	210	0,9 [0,6; 1,7] 141 (67,1)	189	0,6 [0,4; 0,9] 130 (68,8)	0,77 [0,61; 0,98] 0,037 AD = + 0,3 Monate
Verstopfung	210	2,2 [1,5; 4,5] 125 (59,5)	189	0,7 [0,4; 1,3] 133 (70,4)	0,58 [0,45; 0,74] < 0,001 AD = + 1,5 Monate
Diarrhö	210	2,0 [1,3; 3,8] 132 (62,9)	189	3,1 [2,0; 10,1] 96 (50,8)	1,15 [0,88; 1,51] 0,290
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>1</sup>)</b>					
	210	2,5 [1,3; 5,2] 138 (65,7)	189	2,2 [1,5; 3,2] 110 (58,2)	0,99 [0,77; 1,28] 0,948

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>j</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	240	0,7 [0,6; 1,3] 158 (75,2)	242	0,9 [0,6; 1,1] 132 (69,8)	0,93 [0,73; 1,17] 0,519
körperliche Funktion	240	1,1 [0,6; 1,6] 165 (78,6)	242	0,9 [0,6; 1,1] 136 (72,0)	0,91 [0,71; 1,17] 0,407
Rollenfunktion	240	0,6 [0,4; 0,8] 164 (78,1)	242	0,4 [0,4; 0,9] 140 (74,1)	0,90 [0,71; 1,13] 0,343
emotionale Funktion	240	3,2 [2,0; 10,1] 120 (57,1)	242	3,8 [2,0; n.b.] 93 (49,2)	1,05 [0,80; 1,37] 0,751
kognitive Funktion	240	1,8 [1,1; 2,3] 143 (68,1)	242	0,9 [0,6; 1,5] 130 (68,8)	0,82 [0,64; 1,04] 0,098
soziale Funktion	240	0,7 [0,5; 1,1] 161 (76,7)	242	0,9 [0,6; 1,1] 129 (68,3)	1,08 [0,85; 1,36] 0,526

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab- Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>k</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	239	0,2 [0,2; 0,2] 239 (100,0)	236	0,1 [0,1; 0,2] 234 (99,2)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	239	n.e. [41,71; n.b.] 107 (44,8)	236	n. e. 83 (35,2)	0,93 [0,69; 1,26] 0,639
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	239	4,2 [3,0; 6,1] 164 (68,6)	236	1,4 [1,0; 1,8] 175 (74,2)	0,51 [0,41; 0,65] < 0,001 AD = + 2,8 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	239	19,3 [12,0; n. b.] 92 (38,5)	236	n. e. 58 (24,6)	0,94 [0,65; 1,34] 0,725
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
<i>Immun- vermittelte UEs (ergänzend dargestellt)<sup>l</sup></i>	<i>Keine geeigneten Daten vorhanden</i>				
Immun- vermittelte SUEs <sup>l</sup>	239	n. e. 34 (14,2)	236	n. e. 2 (0,8)	11,64 [2,76; 49,11] < 0,001
Immun- vermittelte schwere UEs <sup>l</sup>	239	n. e. 49 (20,5)	236	n. e. 3 (1,3)	11,06 [3,39; 36,07] < 0,001
periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	<i>Keine geeigneten Daten vorhanden</i>				
Hautreaktionen	239	0,5 [0,4; 0,6] 204 (85,4)	236	n. e. 61 (25,8)	5,88

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>k</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
					[4,39; 7,87] < 0,001
schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs)	239	n. e. 20 (8,4)	236	n. e. 2 (0,8)	7,68 [1,76; 33,49] 0,007
schwere Nephrotoxizität	239	n. e. 16 (6,7)	236	n. e. 16 (6,8)	0,69 [0,33; 1,46] 0,331
Übelkeit (PT, UEs)	239	n. e. 61 (25,5)	236	3,1 [2,1; n. b.] 120 (50,8)	0,35 [0,26; 0,49] < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs)	239	n. e. [16,4; n. b.] 89 (37,2)	236	n. e. 40 (16,9)	1,90 [1,29; 2,79] 0,001
Erbrechen (PT, UEs)	239	n. e. 24 (10,0)	236	n. e. 42 (17,8)	0,44 [0,26; 0,75] 0,003
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	239	19,7 [12,7; n. b.] 88 (36,8)	236	n. e. 14 (5,9)	5,30 [2,98; 9,41] < 0,001
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs)	239	n. e. 17 (7,1)	236	n. e. 33 (14,0)	0,17 [0,07; 0,40] < 0,001
Endokrine Erkrankung (SOC, UEs)	239	n. e. 34 (14,2)	236	n. e. 2 (0,8)	12,38 [2,94; 52,19] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)	239	n. e. 24 (10,0)	236	n. e. 6 (2,5)	3,21 [1,29; 7,97] 0,012
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und	239	n. e. 25 (10,5)	236	n. e. 4 (1,7)	4,26 [1,45; 12,53] 0,009

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>k</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Mediastinum (SOC, SUEs)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	239	n. e. 17 (7,1)	236	4,9 [3,0; n. b.] 110 (46,6)	0,08 [0,05; 0,15] < 0,001
Harnwegsinfektion (PT, schwere UEs)	239	n. e. 8 (3,3)	236	6,1 [6,1; n. b.] 19 (8,1)	0,32 [0,13; 0,76] 0,010
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	239	n. e. 13 (5,4)	236	n. e. 24 (10,2)	0,30 [0,14; 0,67] 0,003

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>k</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>

- <sup>a</sup> HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorliegend vs. nicht vorliegend); p-Wert: Wald-Test
- <sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- <sup>c</sup> Zensurierung zum Todeszeitpunkt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert.
- <sup>d</sup> Zensurierung zum Datenschnitt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert
- <sup>e</sup> Modifiziertes Todesdatum: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert.
- <sup>f</sup> Eine Zunahme des Scores um  $\geq 2$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10)
- <sup>g</sup> Eine Zunahme des Scores um  $\geq 1,5$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10)
- <sup>h</sup> Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- <sup>i</sup> Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- <sup>j</sup> Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- <sup>k</sup> HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Wald-Test
- <sup>l</sup> Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (PT-Sammlung Version 25.0, MedDRA-Version 26.0).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; AEOSI = Adverse Events of Special Interest; BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Cell Death-Ligand 1; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile für den Endpunkt „stärkster Schmerz“ und in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“ und „Verstopfung“; Nachteil in der Symptomskala „Diarrhoe“; insgesamt Vorteil
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; Vorteil in der Funktionsskala „Rollenfunktion“
Nebenwirkungen	↔	Vorteil bei den schweren UEs, Nachteil bei den Abbrüchen wegen UEs; im Detail Nachteile und Vorteile bei spezifischen UEs
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅: Es liegen keine Daten vor.            n. b.: nicht bewertbar</p>		

- Studie EV-302 / KN-A39: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab **vs.** Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin
- Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten, die **nicht** für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (n = 404)
- laufende, multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie
- 1. Datenschnitt vom 08. August 2023

## Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamt-überleben	202	n. e. [22,9; n. b.] 64 (31,7)	202	12,9 [11,4; 15,9] 116 (57,4)	0,41 [0,30; 0,56] < 0,001
Gesamt-überleben (Sensitivitätsanalyse 1 <sup>c</sup> )	202	n. e. [22,9; n. b.] 64 (31,7)	202	15,1 [12,5; 20,6] 97 (48,0)	0,49 [0,36; 0,68] < 0,001
Gesamt-überleben (Sensitivitätsanalyse 2 <sup>d</sup> )	202	n. e. [22,9; n. b.] 64 (31,7)	202	16,3 [12,9; n. b.] 97 (48,0)	0,55 [0,40; 0,76] < 0,001
Gesamt-überleben (Sensitivitätsanalyse 3 <sup>e</sup> )	202	n. e. [22,9; n. b.] 64 (31,7)	202	15,1 [12,9; 17,7] 110 (54,5)	0,45 [0,33; 0,62] < 0,001

## Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>3</sup></b>					
	202	10,6 [8,3; 15,3] 108 (53,5)	202	6,1 [5,8; 6,2] 150 (74,3)	0,42 [0,33; 0,54] < 0,0001 AD = + 4,5 Monate
<b>Schmerz (BPI-SF – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>f</sup>)</b>					
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	166	3,2 [1,6; 10,7] 85 (51,2)	166	1,3 [0,7; 2,2] 104 (62,7)	0,67 [0,50; 0,89] 0,006 AD = + 1,9 Monate
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) <sup>g</sup>	Keine geeigneten Daten vorhanden				
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>h</sup>)</b>					
Fatigue	166	0,6 [0,4; 0,8] 130 (78,3)	166	0,4 [0,4; 0,6] 131 (78,9)	0,84 [0,65; 1,07] 0,152
Übelkeit und Erbrechen	166	1,8 [1,1; 2,7] 103 (62,0)	166	0,9 [0,4; 1,5] 117 (70,5)	0,71 [0,54; 0,92] 0,011 AD = + 0,9 Monate
Schmerzen	166	1,1 [0,7; 1,8] 106 (63,9)	166	0,9 [0,5; 1,3] 117 (70,5)	0,78 [0,60; 1,02] 0,069
Dyspnoe	166	2,0 [1,3; 2,7] 101 (60,8)	166	1,5 [1,1; 2,2] 103 (62,0)	0,87 [0,66; 1,15] 0,336
Schlaflosigkeit	166	1,5 [1,1; 2,2] 101 (60,8)	166	1,3 [0,9; 2,2] 92 (55,4)	0,96 [0,72; 1,28] 0,793

<sup>3</sup> Daten aus Modul 4 des Nutzenbewertungs-Dossiers vom 20. September 2024

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Appetitverlust	166	0,9 [0,7; 1,3] 116 (69,9)	166	1,1 [0,6; 1,5] 110 (66,3)	0,94 [0,72; 1,23] 0,664
Verstopfung	166	2,2 [1,5; 3,1] 93 (56,0)	166	0,4 [0,4; 0,9] 112 (67,5)	0,51 [0,39; 0,68] < 0,001 AD = + 1,8 Monate
Diarrhö	166	2,0 [1,3; 3,2] 101 (60,8)	166	4,5 [2,0; 11,0] 77 (46,4)	1,37 [1,02; 1,85] 0,037 AD = - 2,5 Monate
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>1</sup>)</b>					
	166	1,5 [1,0; 3,2] 105 (63,3)	166	1,3 [0,9; 2,0] 110 (66,3)	0,84 [0,64; 1,10] 0,202

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>j</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	166	1,1 [0,6; 1,6] 117 (70,5)	166	0,9 [0,6; 1,3] 113 (68,1)	0,97 [0,74; 1,26] 0,803
körperliche Funktion	166	1,1 [0,7; 1,6] 121 (72,9)	166	0,7 [0,4; 1,1] 124 (74,7)	0,78 [0,61; 1,01] 0,062
Rollenfunktion	166	0,7 [0,5; 1,1] 125 (75,3)	166	0,4 [0,4; 0,6] 136 (81,9)	0,69 [0,54; 0,89] 0,004 AD = + 0,3 Monate
emotionale Funktion	166	4,5 [2,1; 9,4] 90 (54,2)	166	2,0 [1,1; 3,2] 94 (56,6)	0,77 [0,58; 1,04] 0,088
kognitive Funktion	166	1,5 [1,1; 1,8] 112 (67,5)	166	0,9 [0,6; 1,5] 114 (68,7)	0,83 [0,64; 1,08] 0,173
soziale Funktion	166	0,9 [0,6; 1,3] 118 (71,1)	166	0,9 [0,4; 1,1] 111 (66,9)	0,98 [0,75; 1,28] 0,877

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>k</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	201	0,3 [0,2; 0,3] 200 (99,5)	197	0,2 [0,1; 0,2] 193 (98,0)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	201	7,6 [4,8; 13,1] 113 (56,2)	197	5,4 [4,2; n. b.] 86 (43,7)	0,91 [0,67; 1,22] 0,525
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	201	2,6 [2,0; 4,0] 157 (78,1)	197	0,7 [0,5; 0,9] 166 (84,3)	0,46 [0,36; 0,58] < 0,001 AD = + 1,9 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	201	20,3 [9,9; n. b.] 83 (41,3)	197	n. e. 35 (17,8)	1,77 [1,17; 2,66] 0,007
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
<i>immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)<sup>l</sup></i>	<i>Keine geeigneten Daten vorhanden</i>				
Immunvermittelte SUEs <sup>l</sup>	201	n. e. 20 (10,0)	197	n. e. 2 (1,0)	7,16 [1,64; 31,21] 0,009
Immunvermittelte schwere UEs <sup>l</sup>	201	n. e. 42 (20,9)	197	n. e. 2 (1,0)	15,91 [3,82; 66,35] < 0,001
periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	<i>Keine geeigneten Daten vorhanden</i>				

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>k</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Hautreaktionen	201	0,6 [0,5; 0,7] 162 (80,6)	197	n. e. 51 (25,9)	4,95 [3,60; 6,81] < 0,001
schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs) <sup>m</sup>	201	n. e. 12 (6,0)	197	n. e. 1 (0,5)	10,71 [1,38; 82,93] 0,023
schwere Nephrotoxizität	201	n. e. 25 (12,4)	197	n. e. 15 (7,6)	1,12 [0,57; 2,23] 0,736
Obstipation (PT, UEs)	201	n. e. 49 (24,4)	197	n. e. 71 (36,0)	0,45 [0,30; 0,66] < 0,001
Diarrhö (PT, UEs)	201	n. e. [11,1; n. b.] 77 (38,3)	197	n. e. 29 (14,7)	2,30 [1,48; 3,56] < 0,001
Dysgeusie (PT, UEs)	201	n. e. 46 (22,9)	197	n. e. 9 (4,6)	4,83 [2,35; 9,92] < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	201	n. e. [16,6; n. b.] 64 (31,8)	197	n. e. 12 (6,1)	3,85 [2,04; 7,26] < 0,001
Endokrine Erkrankung (SOC, UEs)	201	n. e. 36 (17,9)	197	n. e. 4 (2,0)	5,47 [1,90; 15,79] 0,002
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	201	n. e. 43 (21,4)	197	1,3 [1,0; 1,6] 135 (68,5)	0,14 [0,09; 0,20] < 0,001

Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>k</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<p><sup>a</sup> HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorliegend vs. nicht vorliegend); p-Wert: Wald-Test</p> <p><sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>c</sup> Zensierung zum Todeszeitpunkt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert.</p> <p><sup>d</sup> Zensierung zum Datenschnitt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert</p> <p><sup>e</sup> Modifiziertes Todesdatum: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert.</p> <p><sup>f</sup> Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 2</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10)</p> <p><sup>g</sup> Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 1,5</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10)</p> <p><sup>h</sup> Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p><sup>i</sup> Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p><sup>j</sup> Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p><sup>k</sup> HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Wald-Test</p> <p><sup>l</sup> Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (PT-Sammlung Version 25.0, MedDRA-Version 26.0).</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; AEOSI = Adverse Events of Special Interest; BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Cell Death-Ligand 1; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

- c) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Es liegen keine Daten vor.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

circa 510 bis 1260 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

circa 410 bis 1020 Patientinnen und Patienten

- c) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

circa 130 bis 321 Patientinnen und Patienten

### **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. März 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Enfortumab Vedotin soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin	
Pembrolizumab	90 059,96 €
Enfortumab Vedotin	91 404,29 €
Gesamt	181 464,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)	
Cisplatin	463,72 € – 695,58 €
Gemcitabin	2 159,04 € – 3 238,56 €
Gesamt	2 622,76 € – 3 934,14 €
Erhaltungstherapie mit Avelumab	
Avelumab	44 412,74 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 57 012,10 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Cisplatin und Gemcitabin inklusive anschließender Erhaltungstherapie mit Avelumab	
Gesamt	48 346,88 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 59 634,86 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	105,70 € – 110,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
<b>Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin</b>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4 (21 -täglich) oder 8,7 (42-täglich)	1 740 € (21 -täglich) oder 870 € (42-täglich)
Enfortumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	2	34,8	3 480 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	12,0 – 18,0	1 200€ – 1 800 €
<b>Erhaltungstherapie mit Avelumab</b>					
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	14,1 – 18,1	1 410 € – 1 810 €

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin	
Pembrolizumab	90 059,96 €
Enfortumab Vedotin	91 404,29 €
Gesamt	181 464,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)	
Carboplatin	1 268,44 € – 1 902,66 €
Gemcitabin	1 470,24 € – 2 205,36 €
Gesamt	2 738,68 € – 4 108,02 €
Erhaltungstherapie mit Avelumab	
Avelumab	53 862,26 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 63 311,78 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Carboplatin und Gemcitabin inklusive anschließender Erhaltungstherapie mit Avelumab	
Gesamt	57 970,28 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 66 050,46 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
<b>Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin</b>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4 (21 -täglich) oder 8,7 (42-täglich)	1 740 € (21 -täglich) oder 870 € (42-täglich)
Enfortumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	2	34,8	3 480 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	8,0 – 12,0	800 € – 1 200 €
<b>Erhaltungstherapie mit Avelumab</b>					
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,1 – 20,1	1 710 € – 2 010 €

- c) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin	
Pembrolizumab	90 059,96 €
Enfortumab Vedotin	91 404,29 €
Gesamt	181 464,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individualisierte Therapie unter Auswahl von	
Atezolizumab als Monotherapie	
Atezolizumab	67 771,78 €
Pembrolizumab als Monotherapie	
Pembrolizumab	90 059,96 €
Best-Supportive-Care	
Best-Supportive-Care <sup>4</sup>	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>4</sup> Bei einem Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
<b>Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin</b>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4 (21 -täglich) oder 8,7 (42-täglich)	1 740 € (21 -täglich) oder 870 € (42-täglich)
Enfortumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	2	34,8	3 480 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Pembrolizumab als Monotherapie</b>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4 (21 -täglich) oder 8,7 (42-täglich)	1 740 € (21 -täglich) oder 870 € (42-täglich)

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Enfortumab Vedotin (Padcev)

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da im vorliegenden Beschluss ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel vom G-BA festgestellt wird:

- Enfortumab Vedotin (Padcev)

c) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Enfortumab Vedotin (Padcev)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:**

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Pembrolizumab

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

03. April 2025

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Keytruda ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

Patientengruppe a

Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen<sup>2</sup>)

Enfortumab Vedotin (Padcev)

Geltungsdauer der Benennung

Seit 03. April 2025

Patientengruppe c

Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen<sup>2</sup>)

Enfortumab Vedotin (Padcev)

Geltungsdauer der Benennung

Seit 03. April 2025

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

**III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. April 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken