

# Tragende Gründe

zum 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)

Vom 3. April 2025

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin (Padcev) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	21
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>23</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>24</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>24</b>
<b>2.5</b>	<b>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 .....</b>	<b>31</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>35</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>35</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Padcev) wurde am 1. Juni 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 26. August 2024 hat Enfortumab Vedotin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. September 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin (Padcev) gemäß Fachinformation**

Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.<sup>2</sup>

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.04.2025):**

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Das Arzneimittel Padcev ist zugelassen in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Patientinnen und Patienten mit Platin-Eignung. Für das Arzneimittel Keytruda mit dem Wirkstoff Pembrolizumab besteht darüber hinaus in Kombination mit Enfortumab Vedotin eine Zulassung für Patientinnen und Patienten ohne Platin-Eignung.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:**

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

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:**

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)

## Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-

NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Epirubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Pembrolizumab (als Monotherapie), Atezolizumab und Avelumab zugelassen.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
  - Pembrolizumab: Beschluss vom 16. September 2021
  - Atezolizumab: Beschlüsse vom 16. März 2018 und 20. Juni 2019
  - Avelumab: Beschluss vom 19. August 2021

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use), Stand 24. Juni 2023:

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt (Beschluss vom 20. Mai 2021)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Aufgrund der einhellig distinkten Therapieempfehlungen für Cisplatin-geeignete und -ungeeignete Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Evidenz, sieht der G-BA es als sachgerecht an, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet in 2 Patientengruppen zu unterteilen.

#### Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind

Für Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, wird in den Leitlinien einhellig die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin als eine Standardtherapie empfohlen. Gegenüber der alternativ diskutierten Kombination aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC bzw. Hochdosis MVAC mit zusätzlicher begleitender Gabe eines Granulozyten-stimulierenden Faktors) wird der Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin laut vorliegender Evidenz ein günstigeres Toxizitätsprofil zugesprochen. Die Fachgesellschaften empfehlen in ihrer schriftlichen Äußerung für Cisplatin-geeignete Patientinnen und Patienten ebenso eine Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin. Gemäß den identifizierten Leitlinien soll die Therapie über 4-6 Zyklen durchgeführt werden.

In der vorliegenden Evidenz ist zudem die Kombination von Paclitaxel, Gemcitabin und Cisplatin genannt. Da Paclitaxel jedoch in diesem Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist und aus der vorliegenden Evidenz nicht abzuleiten ist, dass die Kombinationstherapie aus Paclitaxel, Gemcitabin und Cisplatin der zugelassenen Kombinationstherapie aus Cisplatin und Gemcitabin vorzuziehen ist, wird die Dreifachkombination von Paclitaxel, Gemcitabin und Cisplatin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Anschließend an die Cisplatin-haltige Therapie steht mit Avelumab als Monotherapie eine Therapieoption zur Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, zur Verfügung. Gemäß den vorliegenden Leitlinien und schriftlicher Äußerung der Fachgesellschaften sollte bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Platin-basierten Therapie mindestens eine stabile Erkrankung erreichen, eine Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab angeschlossen werden. In der Nutzenbewertung stellte der G-BA mit Beschluss vom 19. August 2021 für Avelumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care fest. Daher wird Avelumab als Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin progressionsfrei sind, als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie bestimmt.

Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an eine Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.

### Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind

Hinsichtlich der Patientencharakteristika für diese Patientengruppe wird vom G-BA vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen. Für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, wird in Leitlinien sowie in der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften insbesondere die Wirkstoffkombination aus Carboplatin und Gemcitabin empfohlen. Diese Kombination ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht zugelassen, jedoch gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie in diesem Off-Label-Use verordnungsfähig. Gemäß den identifizierten Leitlinien soll die Therapie über 4-6 Zyklen durchgeführt werden.

Anschließend an die Carboplatin-haltige Therapie steht mit Avelumab als Monotherapie eine Therapieoption zur Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, zur Verfügung. Gemäß den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften sollte bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Platin-basierten Therapie mindestens eine stabile Erkrankung erreichen, eine Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab angeschlossen werden. In der Nutzenbewertung stellte der G-BA mit Beschluss vom 19. August 2021 für Avelumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care fest. Daher wird Avelumab als Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Behandlung mit Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin progressionsfrei sind, als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie bestimmt.

Mit den PD-1/PD-L1-Antikörpern Pembrolizumab und Atezolizumab (jeweils als Monotherapie) stehen zwei weitere zugelassene Behandlungsoptionen zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, zur Verfügung (Pembrolizumab für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 10$  exprimieren; Atezolizumab bei Patientinnen und Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen). In der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft und den vorliegenden Leitlinien wird der Einsatz eines Immuncheckpointinhibitors nur bei Platin-ungeeigneten Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression empfohlen. In Bezug auf Platin-geeignete Patientinnen und Patienten wird in den vorliegenden Leitlinien erläutert, dass PD1- bzw. PD-L1-Inhibitoren gegenwärtig nicht für die Erstlinienbehandlung empfohlen werden, da kein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Für beide Wirkstoffe konnte in den jeweiligen Nutzenbewertungen für Erwachsene, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, kein Zusatznutzen festgestellt werden (G-BA Beschlüsse vom 20. Juni 2019 und 16. September 2021). Pembrolizumab und Atezolizumab werden vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an eine Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin wie folgt bewertet:

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

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vom 08. August 2023 der noch laufenden Studie EV-302 / KN-A39 vor, welche seit März 2020 in 183 Studienzentren, insbesondere in Asien, Europa und Nordamerika, durchgeführt wird.

Bei der Studie EV-302 / KN-A39 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie, in welche insgesamt 886 Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem Urothelkarzinom der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter oder der Harnröhre eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (N = 442) oder Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (N = 444) randomisiert wurden.

Bei 482 Patientinnen und Patienten wurde vor der Randomisierung eine Cisplatin-Eignung (Interventionsarm: n = 240, Vergleichsarm: n = 242) festgestellt. Demgegenüber wurden 404 Patientinnen und Patienten (Interventions- und Vergleichsarm: jeweils n = 202) in Abhängigkeit der glomeruläre Filtrationsrate (GFR), des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), des audiometrisches Hörverlusts und des Vorliegens einer Herzinsuffizienz als Cisplatin-ungeeignet beurteilt und einer Behandlung mit Carboplatin zugewiesen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten des 2. Datenschnitts vom 08. August 2024 vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

#### zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Patientinnen und Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, wurde im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen soll. In der Studie EV-302 / KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung jedoch nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen.



Zum Zeitpunkt der Studienplanung war eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht zugelassen. Nach der Zulassung von Avelumab wurde im Studienprotokoll mit Amendment konkretisierend definiert, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach Abschluss bzw. Abbruch einer platinhaltigen Chemotherapie gemäß aktueller Fachinformation und abhängig von prüfärztlicher Einschätzung sowie lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden kann.

Laut vorliegender Daten zum ersten Datenschnitt aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie ergänzenden Daten, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt wurden, lassen sich hinsichtlich des Einsatzes von Avelumab in der Studie EV-302/KN-A39 3 Patientengruppen differenzieren:

1. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pharmazeutischem Unternehmer möglich war und die Avelumab erhalten haben
2. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pharmazeutischem Unternehmer nicht möglich war
3. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pharmazeutischem Unternehmer möglich war und die dennoch kein Avelumab erhalten haben

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist gemäß des pharmazeutischen Unternehmers bei allen Patientinnen und Patienten umgesetzt, die entweder eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben oder bei denen diese begründet nicht möglich war. Dies sind gemäß der vorgelegten Angaben zum 2. Datenschnitt für die Patientengruppen a) und b) um die 70% Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der jeweils relevanten Teilpopulation. Aus den vorgelegten Angaben geht jedoch auch hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese möglich und damit auch angezeigt gewesen wäre.

Um konkret die Unsicherheit für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu adressieren, die sich aus der nicht regelhaft eingesetzten Erhaltungstherapie mit Avelumab ergeben, legt der pharmazeutische Unternehmer zum 1. Datenschnitt sowie zum 2. Datenschnitt (im Rahmen der Stellungnahme vorgelegt) 3 Sensitivitätsanalysen sowie Kippunktanalysen (im Rahmen der Stellungnahme vorgelegt) vor.

In den mit der Stellungnahme vorgelegten Kippunktanalysen werden sukzessive Patientinnen und Patienten, die in der Sensitivitätsanalyse 2 als überlebt imputiert worden sind, zu ihrem ursprünglichen Todeszeitpunkt als verstorben gewertet, während die verbliebenen Patienten weiterhin als überlebt in die Analyse eingehen. Die Todesereignisse werden dabei gemäß dem pharmazeutischen Unternehmer in aufsteigender Reihenfolge wieder als solche gewertet, d. h. Patientinnen und Patienten mit kürzerer tatsächlicher Überlebenszeit gehen als erste wieder in die Analyse ein. Die Ergebnisse der Kippunktanalysen werden als nicht ausreichend sicher bewertet und beruhen auf nicht überprüfbareren Annahmen, sodass sie nicht geeignet sind, um zusätzlich zu den vorgelegten Sensitivitätsanalysen das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Daher werden die Ergebnisse der Kippunktanalysen nicht herangezogen.

In den Sensitivitätsanalysen wurden Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung gemäß Kriterien des pharmazeutischen Unternehmers nicht erhalten haben und verstorben sind, in unterschiedlicher Weise berücksichtigt.

- Sensitivitätsanalyse 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind,

werden zum Todeszeitpunkt zensiert. Damit geht die Beobachtungszeit dieser Patientinnen und Patienten bis zum Versterben in die Analyse ein, ohne dass das Ereignis selbst berücksichtigt wird.

- Sensitivitätsanalyse 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert und somit als bis zum Datenschnitt ereignisfrei (d. h. überlebt) imputiert.
- Sensitivitätsanalyse 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, werden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. In dieser Analyse wurde vereinfacht unterstellt, die Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in einem Ausmaß profitiert, das sich nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers aus der Studie JAVELIN Bladder 100 ergibt.

Die Sensitivitätsanalyse 2 stellt eine Maximalannahme dar, da sie davon ausgeht, dass alle Patientinnen und Patienten, für die gemäß des pharmazeutischen Unternehmers eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, stattdessen bis zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts überlebt hätten. Sie stellt somit für diese Patientinnen und Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben das bestmögliche Ergebnis zum vorliegenden Datenschnitt dar. Es wird davon ausgegangen, dass das tatsächliche Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben bei vollständiger Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab zwischen dem Ergebnis der Hauptanalyse (alle verstorben) und der Sensitivitätsanalyse 2 (alle am Leben) gelegen hätte. Die Sensitivitätsanalyse 1 und 3 liefern hierzu ergänzende Informationen mit weniger extremen Annahmen für die Ersetzung bzw. Berücksichtigung der Todesfälle in dieser Gruppe.

Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 bis 3 sind geeignet, um die Unsicherheit aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in Bezug auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung nicht erhalten haben und verstorben sind, hinreichend zu adressieren.

Es liegen weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab vor. Dazu zählen beispielsweise die fehlenden konkreten Angaben zum Einsatz von Avelumab sowie die fehlenden Informationen, zu welchem Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie die Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen wurde. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie liegen keine Angaben dazu vor, zu welchem Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters die jeweiligen Ereignisse eingetreten sind. Daher bleibt unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach letzter Dosis der Chemotherapie ein früherer Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre, von dem sie potenziell profitiert hätten.

Insgesamt können die Ergebnisse der Studie EV-302 / KN-A39 auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben trotz der beschriebenen Unsicherheiten interpretiert und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

## Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie EV-302 / KN-A39 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Unter Berücksichtigung der vorgelegten Sensitivitätsanalysen ist es möglich, die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in der vorliegenden Datenkonstellation zu interpretieren.

In der Hauptanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Auch in den vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 und 3, in denen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre und die ohne Erhaltungstherapie verstorben sind, unterschiedlich berücksichtigt wurden, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt nicht erhalten, wenn von der Maximalannahme ausgegangen wird, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten (Sensitivitätsanalyse 2). Da die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten dieser Annahme (alle Patientinnen und Patienten überleben bis zum Datenschnitt) mit zunehmender Beobachtungsdauer, d. h. für den 2. Datenschnitt im Vergleich zum 1. Datenschnitt, immer weiter abnimmt, stellt dies in der vorliegenden Datensituation einen Zusatznutzen nicht infrage.

Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine relevante Verbesserung gewertet. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der 3 vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes. Daher ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben festzustellen, dessen Ausmaß sich insgesamt nicht sicher quantifizieren lässt.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie EV-302 / KN-A38 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt, ausgewertet gemäß RECIST- (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1) Kriterien Version 1.1. durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee.

Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ist das PFS im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) statistisch signifikant verlängert.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

### *Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g)*

Für die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) liegen im vorgelegten Dossier jeweils Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 10) vor. Für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) waren diese Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da die Responseschwelle von  $\geq 2$  Punkten für diese Endpunkte nicht prädefiniert war und nicht genau 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 1,5$  Punkte vorgelegt, was 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Die Auswertungen zum Endpunkt Schmerzintensität des BPI-SF zu den Items 3-6 werden nur ergänzend dargestellt. Um eine Doppelzählung zu vermeiden, werden nur der stärkste Schmerz und die Beeinträchtigung durch Schmerz für die Bewertung herangezogen.

Für die Endpunkte stärkster Schmerz und Beeinträchtigung durch Schmerz zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Die Symptomatik wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte.

Für die Endpunkte „Fatigue“, „Schmerzen“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“ und „Diarrhö“ zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitverlust“ und „Verstopfung“ zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie).

#### Lebensqualität

##### *EORTC QLQ-C30*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte.

Für die Endpunkte „globaler Gesundheitsstatus“, „Rollenfunktion“, „emotionale Funktion“ und „kognitive Funktion“ zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt „körperliche Funktion“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt „soziale Funktion“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen Effektmodifikationen für die Merkmale Alter und Metastasen vor, die nicht beurteilbar sind.

Vor dem Hintergrund, dass sich die dargestellten Effektmodifikationen nur bei einzelnen Endpunkten zeigen, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Insgesamt ergeben sich für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

#### Nebenwirkungen

##### *Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt*

In der Studie EV-302/KN-A39 traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UEs auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

##### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Therapieabbrüche aufgrund von UEs*

Für die Endpunkte SUE und Abbrüche aufgrund von UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

##### *Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)*

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab.

#### *Spezifische UEs*

*Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs)*

Für die Endpunkte Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

#### *Schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)*

Für den Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Weitere spezifische UEs*

Für die Endpunkte Übelkeit (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Harnwegsinfektion (schwere UEs) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Für die Endpunkte Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Diarrhö (schwere UEs) und Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Für den Endpunkt Erbrechen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil, für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren als auch ≥ 65 Jahren ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund, dass sich diese Effektmodifikation nur bei einzelnen Endpunkten zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Zusammenfassend zeigen sich bei den Nebenwirkungen für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie liegen die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, offenen,

multizentrischen, kontrollierten Studie EV-302 / KN-A39 vor. Die Bewertung basiert auf der relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind.

In der Studie EV-302/KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen. Es liegen Sensitivitätsanalysen vor, in denen Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung gemäß Kriterien des pharmazeutischen Unternehmers nicht erhalten haben und verstorben sind, in unterschiedlicher Weise berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Studie können auf Grundlage der vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben trotz der beschriebenen Unsicherheiten interpretiert und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Hauptanalyse und in den vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 und 3 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine relevante Verbesserung gewertet. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der 3 vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes. Daher ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben festzustellen, dessen Ausmaß sich insgesamt nicht sicher quantifizierbar lässt.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Cisplatin + Gemcitabin.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung liegen positive Effekte auf das Gesamtüberleben, die Morbidität sowie hinsichtlich der Nebenwirkungen vor. Der Vorteil beim Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. Das Ausmaß des Effektes lässt sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren.

In der Gesamtbewertung wird daher für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie EV-302/KN-A39.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie EV-302/KN-A39 wird als niedrig eingeschätzt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegt für die Ergebnisse (erhoben mit BPI-SF Item 3, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) aufgrund

sinkenden Rücklaufs des jeweiligen Fragebogens im Studienverlauf, des Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) ein erhöhtes Verzerrungspotential vor.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft, da im Vergleichsarm lediglich die Behandlung mit der Chemotherapie abgebildet wird, nicht jedoch der Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der vorliegenden Bewertung in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.



## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie EV-302 / KN-A39 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Unter Berücksichtigung der vorgelegten Sensitivitätsanalysen ist es möglich, die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in der vorliegenden Datenkonstellation zu interpretieren.

In der Hauptanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

Auch in den 3 vorgelegten Sensitivitätsanalysen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt auch in der Sensitivitätsanalyse 2 erhalten, die von der Maximalannahme ausgeht, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten.

Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine deutliche Verbesserung gewertet.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie EV-302 / KN-A39 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt, ausgewertet gemäß RECIST- (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1) Kriterien Version 1.1. durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee.

Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ist das PFS im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) statistisch signifikant verlängert.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

#### *Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) und Beeinträchtigung durch Schmerzen (BPI-SF Item 9a-g)*

Für die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) liegen im vorgelegten Dossier jeweils Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 10) vor. Für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und

die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) waren diese Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da die Responseschwelle von  $\geq 2$  Punkten für diese Endpunkte nicht prädefiniert war und nicht genau 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 1,5$  Punkte vorgelegt, was 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Die Auswertungen zum Endpunkt Schmerzintensität des BPI-SF zu den Items 3-6 werden nur ergänzend dargestellt. Um eine Doppelzählung zu vermeiden, werden nur der stärkste Schmerz und die Beeinträchtigung durch Schmerz für die Bewertung herangezogen.

Für den Endpunkt stärkster Schmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor. Für Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund, dass sich diese Effektmodifikation nur bei einzelnen Endpunkten zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerzen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Die Symptomatik wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte.

Für den Endpunkt „Fatigue“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, für Männer ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt „Verstopfung“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen als auch für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund, dass sich die dargestellten Effektmodifikationen nur bei einzelnen Endpunkten zeigen, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Für den Endpunkt „Übelkeit und Erbrechen“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

Für die Endpunkte „Schmerzen“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“ und „Diarrhö“ zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie).

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### *EORTC QLQ-C30*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte herangezogen. In keiner der Funktionsskalen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt für Endpunkte „Rollenfunktion“ und „emotionale Funktion“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, für Männer ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Vor dem Hintergrund, dass sich die dargestellten Effektmodifikationen nur bei einzelnen Endpunkten zeigt, wird für die Bewertung des Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Insgesamt ergeben sich für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt*

In der Studie EV-302 / KN-A39 traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UEs auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Therapieabbrüche aufgrund von UEs*

Für die Endpunkte SUE und Abbrüche aufgrund von UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)*

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab.

#### *Spezifische UEs*

*Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs)*

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs) zeigt sich

jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

#### *Schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)*

Für den Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Weitere spezifische UEs*

Für die Endpunkte Obstipation (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

Für die Endpunkte Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs) und akute Nierenschädigung (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

Zusammenfassend zeigen sich bei den Nebenwirkungen für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie liegen die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, aus der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Studie EV-302 / KN-A39 vor.

In der Studie EV-302/KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen. Es liegen Sensitivitätsanalysen vor, in denen Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung gemäß Kriterien des pharmazeutischen Unternehmers nicht erhalten haben und verstorben sind, in unterschiedlicher Weise berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Studie können auf Grundlage der vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben trotz der beschriebenen Unsicherheiten interpretiert und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Hauptanalyse und in den drei vorgelegten Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine deutliche Verbesserung gewertet.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.

Insgesamt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) vorliegt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie EV-302/KN-A39.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie EV-302/KN-A39 wird als niedrig eingeschätzt.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegt für die Ergebnisse (erhoben mit BPI-SF Item 3, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) aufgrund sinkenden Rücklaufs des jeweiligen Fragebogens im Studienverlauf, des Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) ein erhöhtes Verzerrungspotential vor.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft, da im Vergleichsarm lediglich die Behandlung mit der Chemotherapie abgebildet wird, nicht jedoch der Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der vorliegenden Bewertung in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Enfortumab Vedotin:

„Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden der Fragestellung für die Nutzenbewertung 2 Patientengruppen zugrunde gelegt. Diese unterscheiden sich darin, ob die Patientinnen und Patienten Cisplatin geeignet sind oder nicht:

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

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

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie EV-302 / KN-A39. In dieser offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurden Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie eingeschlossen, die für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind. Die Bewertung basiert auf dem im Stellungnahmeverfahren eingereichten 2. Datenschnitt der Studie EV-302 / KN-A39 vom 08. August 2024

Zu a)

Für Erwachsene, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, wurde Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Hauptanalyse sowie in den Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

Insgesamt wird die Verlängerung des Gesamtüberlebens als relevante Verbesserung gewertet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unterscheiden sich jedoch deutlich hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes. Daher lässt sich ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben festzustellen, dessen Ausmaß sich insgesamt nicht sicher quantifizieren lässt.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Cisplatin + Gemcitabin.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanten Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung liegen positive Effekte auf das Gesamtüberleben, die Morbidität sowie hinsichtlich der Nebenwirkungen vor. Das Ausmaß des Effektes auf das Gesamtüberleben weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt.

In der Gesamtbewertung wird daher für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Zu b)

Für Erwachsene, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, wurde Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Hauptanalyse sowie in den Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Insgesamt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als eine deutliche Verbesserung gewertet.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels BPI-SF Item 3 sowie Item 9a-9g, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) ergeben sich moderate Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanten Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein Vorteil bei den schweren UEs sowie im Detail bei einzelnen spezifischen UEs Vor- und Nachteile.

Insgesamt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Carboplatin + Gemcitabin (ggf. gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie) vorliegt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss grundsätzlich die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Verfahren zu Pembrolizumab<sup>3</sup> hinsichtlich der Gesamtpopulation zugrunde.

Diese sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Es liegen sowohl unterschätzende Faktoren, wie insbesondere die Ermittlung der Anteilswerte der UICC-Stadien unter Einbezug von Fällen mit unbekanntem Stadium in der Obergrenze als auch überschätzende Faktoren, wie zumindest für die Untergrenze die implizite Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass alle Patientinnen und Patienten für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind, vor.

Für die Untergrenze der Patientengruppe a) werden die Zahlen aus dem Verfahren zu Nivolumab<sup>4</sup> ergänzend herangezogen.

---

<sup>3</sup> <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1132/>

<sup>4</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6975/2024-12-19\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-1081\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6975/2024-12-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-1081_BAnz.pdf)

Zur Näherung an die Anteilswerte der einzelnen Patientengruppen werden Angaben aus den Publikationen von Richters<sup>5</sup> et al. und Miloy<sup>6</sup> et al., welche den deutschen Versorgungskontext näherungsweise abbilden, herangezogen. Demnach lag bei 42,7 % bzw. 64% eine Cisplatin-, für 47,4 % bzw. 18% eine Carboplatin- und für 9,8 % bzw. 19 % weder eine Cisplatin- noch Carboplatin-Eignung vor. Auf Grundlage der Anteile der in der Studie untersuchten Patientinnen und Patienten werden gewichtete Mittelwerte gebildet, sodass insgesamt von folgenden Anteilen ausgegangen wird und hinsichtlich auf die Gesamtpopulation mit einer Spanne von 1051 bis 2597 Patientinnen und Patienten angewendet wird:

49 % Patientinnen und Patienten, die für Cisplatin geeignet sind.

39 % Patientinnen und Patienten, die nicht für Cisplatin geeignet sind.

12 % Patientinnen und Patienten, die weder für Cisplatin noch für Carboplatin geeignet sind.

### **2.3 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 Padcev (Wirkstoff: Enfortumab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. März 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/padcev-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/padcev-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, sowie eine Patientenkarte, zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Enfortumab Vedotin potenziell auftretenden Hautreaktionen einschließlich schwerer Hautreaktionen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2025).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

---

<sup>5</sup> Richters et al. Overall Survival of Patients Receiving Cisplatin or Carboplatin for Primary Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Dutch Nationwide Cohort Study. Eur Urol Focus 2022; 8(4): 995-1002.

<sup>6</sup> Milloy N et al. Real-World Analysis of Treatment Patterns and Platinum-Based Treatment Eligibility of Patients With Metastatic Urothelial Cancer in 5 European Countries. J. Clin Genitourin Cancer. 2024 Feb;22(1):e136-e147.e1.



Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>7</sup>.

Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin bei inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom legt die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Dosierung von Carboplatin in Höhe von 4,5 x [GFR + 25] mg an Tag 1 und Gemcitabin in Höhe von 1 000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus fest.

Die Berechnung der Dosierung von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion anhand der Cockcroft-Gault-Gleichung, wobei Durchschnittswerte für Größe (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm)<sup>7</sup>, Gewicht (Frauen: 69,2 kg, Männer: 85,8 kg)<sup>7</sup>, Alter (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)<sup>8</sup> und mittlere Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl)<sup>9</sup> für Frauen und Männer in Deutschland im Jahr 2021 herangezogen werden.

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 4,5 = 573,3 mg) und Männer (AUC 4,5 = 688,1 mg) gebildete Mittelwert (AUC 4,5 = 630,7 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

#### Behandlungsdauer:

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

---

<sup>7</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

<sup>8</sup> Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

<sup>9</sup> DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 18.01.2024]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab				
Enfortumab Vedotin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)				
Cisplatin	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4,0 – 6,0	1	4 – 6
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	4,0 – 6,0	3	12 – 18
Erhaltungstherapie mit Avelumab				
Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	14,1 – 18,1	1	14,1 – 18,1

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab				
Enfortumab Vedotin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0 – 6,0	1	4 – 6
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0 – 6,0	2	8 – 12
Erhaltungstherapie mit Avelumab				
Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	17,1 – 20,1	1	17,1 – 20,1

#### Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab					
Enfortumab Vedotin	1,25 mg/kg KG = 97,1 mg	97,1 mg	2 x 30 mg + 2 x 20 mg	34,8	69,6 x 30 mg + 69,6 x 20 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)					
Cisplatin	70 mg/m <sup>2</sup> KOF = 133,7 mg	133,7 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	4 – 6	4 x 100 mg + 4 x 50 mg – 6 x 100 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					6 x 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> KOF = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	12 – 18	24 x 1 000 mg – 36 x 1 000 mg
Erhaltungstherapie mit Avelumab					
Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	14,1 – 18,1	56,4 x 200 mg – 72,4 x 200 mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab					
Enfortumab Vedotin	1,25 mg/kg KG = 97,1 mg	97,1 mg	2 x 30 mg + 2 x 20 mg	34,8	69,6 x 30 mg + 69,6 x 20 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
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	4,5 x [GFR+25] mg = 630,7 mg	630,7 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	4 – 6	4 x 600 mg + 4 x 50 mg – 6 x 600 mg + 6 x 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> KOF =	1 910 mg	1 x 2 000 mg	8 – 12	8 x 2 000 mg – 12 x 2 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	1 910 mg				
Erhaltungstherapie mit Avelumab					
Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	17,1 – 20,1	68,4 x 200 mg – 80,4 x 200 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enfortumab vedotin 30 mg	1 PKI	833,35 €	1,77 €	45,51 €	786,07 €
Enfortumab vedotin 20 mg	1 PKI	559,32 €	1,77 €	30,34 €	527,21 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	1,77 €	153,37 €	2 587,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung					
Gemcitabin 1 000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Avelumab 200 mg	1 IFK	834,82 €	1,77 €	45,59 €	787,46 €
b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Gemcitabin 2 000 mg	1 IFK	194,23 €	1,77 €	8,68 €	183,78 €
Avelumab 200 mg	1 IFK	834,82 €	1,77 €	45,59 €	787,46 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut der Fachinformation von Avelumab ist vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin							
<b>Cisplatin (4 bis 6 Zyklen)</b>							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung und forcierte Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	4 – 6	96,00 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	20 x 500 ml INF	5,51 €	0,28 €	0,38 €	4,85 €	4 – 6	9,70 € – 14,55

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

#### **2.5 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**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die

aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu



Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.“

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Enfortumab Vedotin (Padcev); Padcev 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Padcev 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: 07.01.2025

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:

Pembrolizumab (Keytruda)

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. August 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG 35a hat in ihrer Sitzung am 13. August 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 20. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. September 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 20. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

Mit Schreiben vom 11. Februar 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten) beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. März 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. April 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. August 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. August 2024	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Februar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Februar 2025 4. März 2025 18. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. April 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 3. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken