

# **Pembrolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Enfortumab Vedotin)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-99

Version: 1.0

Stand: 20.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1911

DOI: 10.60584/A24-99

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Pembrolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Enfortumab Vedotin) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

24.09.2024

## Interne Projektnummer

A24-99

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-99>

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Enfortumab Vedotin); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-99>.

**Schlagwörter**

Pembrolizumab, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT04223856

**Keywords**

Pembrolizumab, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT04223856

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

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

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

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Philip Böhler
- Nadia Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Merlin Bittlinger
- Dorothee Ehlert
- Katrin Nink
- Dorothea Sow
- Katharina Wölke

# Inhaltsverzeichnis

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

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

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

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab (in Kombination mit Enfortumab Vedotin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2024 übermittelt.

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

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

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel I 2 bis I 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abbildungsverzeichnis .....	I.4
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.17
I 3 Fragestellungen 1 und 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin- basierte Therapie geeignet ist (Fragestellung 1) bzw. für die eine Cisplatin- basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2).....	I.19
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.19
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.25
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.25
I 4 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist .....	I.27
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.27
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.27
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.27
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.29
I 6 Literatur .....	I.31
I Anhang A Suchstrategien.....	I.33
I Anhang B Ergänzende Darstellung zur vom pU eingeschlossenen Studie EV-302 / KN-A39.....	I.34
I Anhang B.1 Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie EV-302 / KN-A39 .....	I.34
I Anhang B.2 Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben (PFS) .....	I.43
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.44

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin .....	I.7
Tabelle 3: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.16
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin .....	I.17
Tabelle 5: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.30
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin.....	I.34
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Enfortumab Vedotin Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin .....	I.37
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	I.39
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	I.41

**I      Abbildungsverzeichnis****Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Gesamtpopulation .....	I.43
---	------

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CPS	combined positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
NYHA	New York Heart Association
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab (in Kombination mit Enfortumab Vedotin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2024 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (im Folgenden Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom,		
1	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind <sup>b</sup> )
2	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist <sup>c</sup>	Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <sup>d</sup> gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind <sup>b</sup> )
3	für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist	Patientenindividuelle Therapie <sup>e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie</li> <li>▪ Pembrolizumab als Monotherapie</li> <li>▪ Best-Supportive-Care<sup>f</sup></li> </ul> unter Berücksichtigung des PD-L1-Status und des Allgemeinzustandes
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.</p> <p>c. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>d. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use verordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>e. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>f. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 08.10.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Für Fragestellungen 1 und 2 ergibt sich dadurch keine Änderung. Fragestellung 3 ist durch die Anpassung neu hinzugekommen, da sich das

zugelassene Anwendungsgebiet von Pembrolizumab – anders als bei dem Kombinationspartner Enfortumab Vedotin – nicht nur auf Patientinnen und Patienten bezieht, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt. Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Dossiereingang beziehen sich die Angaben des pU im Dossier auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU benennt für Fragestellung 1 Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Cisplatin + Gemcitabin) und für Fragestellung 2 Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Carboplatin + Gemcitabin), jeweils gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind), als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit für Fragestellungen 1 und 2 der Festlegung des G-BA.

Fragestellung 3 hat der pU entsprechend nicht bearbeitet. In der Suche in Studienregistern im Rahmen der Dossierbewertung wurde allerdings keine potenziell relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für diese Fragestellung identifiziert, sodass dies ohne weitere Konsequenz bleibt.

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

**Fragestellungen 1 und 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Fragestellung 1) bzw. für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2)**

***Studienpool und Studiendesign***

Der pU identifiziert die Studie EV-302 / KN-A39 (SGN22E-003) zum Vergleich von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin). Auf Basis dieser Studie leitet der pU einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Die Vergleichstherapie in der Studie EV-302 / KN-A39 stellt keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar, da für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen war.

Da eine Erhaltungstherapie mit Avelumab im Anschluss an die Studienmedikation im Vergleichsarm allerdings grundsätzlich möglich war, ist eine Interpretation der vorgelegten Studie für Fragestellung 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung unter bestimmten

Voraussetzungen dennoch potenziell möglich. Der pU macht jedoch in seinem Dossier keine Angaben dazu, für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten in den für Fragestellung 1 und 2 relevanten Teilpopulationen der Studie eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage gekommen wäre oder wie viele dieser Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab tatsächlich erhalten haben. Auf Basis der vorliegenden Angaben kann daher nicht beurteilt werden, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen hinreichenden Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umgesetzt ist. Die im Dossier des pU vorgelegten Daten zu der Studie EV-302 / KN-A39 sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Im Folgenden wird die Studie EV-302 / KN-A39 beschrieben und die Nichteignung der im Dossier des pU vorgelegten Daten erläutert.

### *Studiendesign*

Die Studie EV-302 / KN-A39 ist eine laufende, multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin) in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem Urothelkarzinom der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter oder der Harnröhre, wobei auch eine squamöse oder sarkomatoide Zelldifferenzierung oder gemischte Zelltypen zulässig waren. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneinschluss einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)  $\leq 2$  aufweisen und durften zuvor noch keine systemische Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms erhalten haben.

Vor Randomisierung wurde die Cisplatin-Eignung beurteilt. Als ungeeignet galt Cisplatin für Patientinnen und Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $< 60$  ml/min, aber  $\geq 30$  ml/min
  - nach prüfärztlichem Ermessen konnten Patientinnen und Patienten als Cisplatin-geeignet eingestuft werden, wenn sie eine GFR  $\geq 50$  ml/min aufwiesen und keines der weiteren Kriterien erfüllten
- ECOG-PS oder Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Performance-Status von 2
- audiometrischer Hörverlust nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad  $\geq 2$
- Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III

Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nach diesen Kriterien nicht geeignet war, wurde bei Randomisierung in den Vergleichsarm der Studie eine Behandlung mit

Carboplatin + Gemcitabin zugewiesen. Patientinnen und Patienten mit anhaltender sensorischer oder motorischer Neuropathie CTCAE-Grad 2 oder höher waren von der Studie ausgeschlossen. Somit entsprechen die angewandten Kriterien zur Beurteilung der Cisplatin-Eignung im Kontext der Studie EV-302 / KN-A39 den Vorgaben der aktuellen S3-Leitlinie.

In die Studie wurden insgesamt 886 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin (N = 442) oder Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (N = 444) zugeteilt. Eine Behandlung mit Cisplatin wurde bei insgesamt 482 Patientinnen und Patienten (Interventionsarm: n = 240, Vergleichsarm: n = 242) als geeignet und bei insgesamt 404 Patientinnen und Patienten (Interventions- und Vergleichsarm: jeweils n = 202) als nicht geeignet beurteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Cisplatin-Eignung (geeignet oder ungeeignet), Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression (combined positive Score [CPS]  $\geq 10$  oder  $< 10$ ) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden). Der Stratifizierungsfaktor Cisplatin-Eignung entspricht der Unterteilung in die relevanten Teilpopulationen für Fragestellung 1 (Cisplatin geeignet) und Fragestellung 2 (Cisplatin ungeeignet) der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die Behandlung mit Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin erfolgte in der Studie EV-302 / KN-A39 weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Im Vergleichsarm wurde eine platinbasierte Chemotherapie in 21-tägigen Behandlungszyklen für maximal 6 Zyklen verabreicht. Abhängig von der Cisplatin-Eignung erhielten die Patientinnen und Patienten entweder Cisplatin (70 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]) oder Carboplatin (4,5 oder 5 mg/ml/min Fläche unter der Kurve [AUC]) an Tag 1 jeweils in Kombination mit Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> KOF) an Tag 1 und 8. Die Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin ist für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, nicht zugelassen. Allerdings ist sie nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie verordnungsfähig. Die Anwendung von Carboplatin + Gemcitabin entsprach im Wesentlichen den Maßgaben der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.

Für die Therapie mit Cisplatin + Gemcitabin soll laut Fachinformation von Gemcitabin die Behandlung jedoch in 28-tägigen Behandlungszyklen erfolgen, mit Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> KOF) an den Tagen 1, 8 und zusätzlich an Tag 15 jedes Zyklus; Cisplatin wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 70 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche am Tag 1 nach Gemcitabin oder am Tag 2 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus gegeben. Zudem ist gemäß Fachinformation keine feste Obergrenze der Anzahl der Behandlungszyklen vorgesehen. Ein einmaliger Behandlungswechsel von Cisplatin zu Carboplatin bzw. von Carboplatin zu Cisplatin war in der Studie erlaubt, ist jedoch im Rahmen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgesehen.

Die vom pU im Rahmen seines Dossiers vorgelegten Daten sind insgesamt nicht geeignet um darzulegen, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie, insbesondere die Erhaltungstherapie mit Avelumab, hinreichend umgesetzt ist und ob daher eine Interpretation der Studiendaten für die hier vorliegenden Fragestellungen 1 und 2 möglich ist. Daher werden die Konsequenzen der Abweichung im Dosierungsschema von Cisplatin + Gemcitabin an dieser Stelle nicht weiter beschrieben. Co-primäre Endpunkte der Studie EV-302 / KN-A39 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

#### *Relevanz der vom pU vorgelegten Studie EV-302 / KN-A39 für die Nutzenbewertung*

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine platinhaltige Therapie infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie mit Cisplatin (Fragestellung 1) bzw. Carboplatin (Fragestellung 2) jeweils in Kombination mit Gemcitabin festgelegt. Für Patientinnen und Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, soll gemäß Festlegung des G-BA eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen. 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. Nach Studienbeginn am 30.03.2020 und Zulassung von Avelumab in der europäischen Union am 21.01.2021 wurde mit Amendment 4 des Studienprotokolls am 11.11.2021 die Möglichkeit der Erhaltungstherapie mit Avelumab (nach prüfärztlichem Ermessen und bei lokaler Verfügbarkeit) explizit beschrieben; mit Amendment 7 vom 30.11.2022 wurde konkretisiert, dass der Einsatz von Avelumab gemäß lokaler Fachinformation erfolgen soll.

Der pU geht in Modul 4 A seines Dossiers nicht darauf ein, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienmedikation der Studie EV-302 / KN-A39 war, sondern gibt lediglich an, dass eine Behandlung mit Avelumab (800 mg) alle 2 Wochen erfolgte, ohne auszuführen, unter welchen Bedingungen diese Behandlung erfolgte. Über diese Angaben hinaus geht der pU in Modul 4 A seines Dossiers nicht auf die Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab ein. Insbesondere legt er keine Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils relevanten Teilpopulationen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage gekommen wäre oder wie viele Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben.

Aus den Studienunterlagen lässt sich entnehmen, dass in der Gesamtpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 insgesamt 135 Patientinnen und Patienten (30 %) des Vergleichsarms im Anschluss an die Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhielten, wobei

jedoch keine Informationen dazu vorliegen, wie sich diese Patientinnen und Patienten auf die relevanten Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung verteilen. Darüber hinaus liegen im Dossier keine Angaben dazu vor, zu welchem Zeitpunkt die Behandlung mit Avelumab bei diesen Patientinnen und Patienten stattfand, d. h. wie viele Zyklen Chemotherapie zuvor verabreicht wurden und zu welchem Zeitpunkt nach Beendigung der Chemotherapie die Therapie mit Avelumab begonnen wurde. Entsprechend bleibt unklar, ob die Therapie mit Avelumab bei diesen Patientinnen und Patienten entsprechend den Vorgaben der Fachinformation von Avelumab erfolgte.

Für die übrigen 309 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm lässt sich aus den Angaben im Dossier nicht sicher entnehmen, ob eine Therapie mit Avelumab entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie angezeigt gewesen wäre. Um dies zu beurteilen, wäre eine Angabe dazu notwendig, wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 4 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin erhielten und anschließend progressionsfrei waren. Angaben hierzu liegen im Dossier jedoch nicht vor. Aus den vorliegenden Angaben zum PFS ergibt sich jedoch, dass in der Gesamtpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 im Vergleichsarm zu Monat 6 noch 213/444 Patientinnen und Patienten (48 %) unter Risiko für einen Progress standen und für diese Patientinnen und Patienten somit eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angezeigt gewesen wäre. Unter der Annahme, dass alle der zuvor genannten 135 Patientinnen und Patienten (30 %) im Vergleichsarm, die Avelumab als Erhaltungstherapie erhielten, in diese Patientengruppe fallen und gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Avelumab behandelt wurden, hätten mindestens weitere 78 (18 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie mit Avelumab erhalten müssen.

Zudem wäre auch für Patientinnen und Patienten mit Progressionsereignissen zwischen Monat 3 und Monat 6 eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen, sofern das Progressionsereignis nach Beendigung der Chemotherapie aufgetreten ist.

Aus den Angaben im Dossier des pU geht insgesamt hervor, dass der tatsächliche Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm eine Erhaltungstherapie mit Avelumab hätten erhalten müssen, potenziell deutlich höher ist. Dies wird durch die Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab bestätigt, die der parallel durch den G-BA beauftragten Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) zugrunde liegen. Anhand der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblichen Angaben im Dossier des pU lässt sich jedoch nicht bestimmen, für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt wurde.

### *Fazit*

Zusammenfassend bleibt auf Basis der vorliegenden Angaben des pU im Dossier unklar, ob die in der Studie eingesetzte Behandlung eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (einschließlich Erhaltungstherapie mit Avelumab) für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 bedeutet. Vielmehr lässt sich aus den im Dossier vorliegenden Informationen ableiten, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese angezeigt gewesen wäre. Die im Dossier des pU vorgelegten Auswertungen zu der Studie EV-302 / KN-A39 werden daher nicht für die vorliegende Dossierbewertung herangezogen.

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

In der vorliegenden Situation sind wie oben beschrieben detaillierte Angaben zum Einsatz der Erhaltungstherapie mit Avelumab in den für Fragestellung 1 und 2 relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 erforderlich, da ohne diese Angaben nicht beurteilt werden kann, ob die Studienergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung geeignet sind. Entsprechende Angaben liegen im Dossier des pU jedoch nicht vor.

Zur Ableitung des Zusatznutzens siehe nachfolgenden Abschnitt.

### ***Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellungen 1 und 2)***

In der vorliegenden Situation sind wie oben beschrieben detaillierte Angaben zum Einsatz der Erhaltungstherapie mit Avelumab in den für Fragestellung 1 und 2 relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 erforderlich. Im Dossier des pU liegen jedoch keine entsprechenden Angaben vor.

Der G-BA hat das IQWiG parallel mit den Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab (Auftrag A24-99) und Enfortumab Vedotin (Auftrag A24-98), jeweils in Kombination mit dem anderen Arzneimittel, im Anwendungsgebiet der Fragestellungen 1 und 2 beauftragt. In beiden Dossiers wurden von den jeweiligen pUs Ergebnisse der identischen Studie EV-302 / KN-A39 zum identischen Datenschnitt vorgelegt. Für die Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin hat der pU (anders als der pU für die Nutzenbewertung A24-99 Pembrolizumab) in Modul 4A seines Dossiers allerdings detaillierte Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben vorgelegt, die die unvollständige Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab adressieren und auf deren Basis eine Ableitung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellungen 1 und 2 möglich ist. In dieser besonderen Situation wird daher aus inhaltlichen Gründen für die Gesamtaussage zum

Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin für Fragestellungen 1 und 2 auf die Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) verwiesen.

Unter Verweis auf die Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) ergibt sich zusammenfassend für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Fragestellung 1) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2), ergibt sich unter Verweis auf die Nutzenbewertung A24-98 zusammenfassend ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist**

#### ***Ergebnisse***

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 08.10.2024 angepasst. Fragestellung 3 ist durch die Anpassung neu hinzugekommen. Daher wird diese Fragestellung im Dossier des pU nicht adressiert und der pU hat keine Informationsbeschaffung zu Fragestellung 3 durchgeführt.

Durch die Suche in Studienregistern im Rahmen der Dossierbewertung wurde keine für Fragestellung 3 potenziell relevante RCT identifiziert.

Die vom pU für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 vorgelegte Studie EV-302 / KN-A39 ist für Fragestellung 3 nicht relevant. Dies wird im Folgenden begründet.

Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist. In die Studie EV-302 / KN-A39 wurden jedoch ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine Cisplatin- oder Carboplatin-basierte Chemotherapie geeignet ist. Entsprechend stellt eine platinbasierte Chemotherapie die Studienmedikation im Vergleichsarm dar. Somit liegen für die Beantwortung von Fragestellung 3 keine Daten vor.

**Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 3)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, liegen keine Daten vor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin. Dieses basiert in der vorliegenden Situation für die Fragestellungen 1 und 2 auf der parallelen Nutzenbewertung zu Enfortumab Vedotin (Auftrag A24-98).

Tabelle 3: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom,			
1	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind <sup>b</sup> )	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
2	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist <sup>d</sup>	Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <sup>e</sup> gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind <sup>b</sup> )	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen <sup>c</sup>
3	für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist	Patientenindividuelle Therapie <sup>f</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie</li> <li>▪ Pembrolizumab als Monotherapie</li> <li>▪ Best-Supportive-Care<sup>g</sup></li> </ul> unter Berücksichtigung des PD-L1-Status und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.</p> <p>c. In die Studie EV-302 / KN-A39 wurden fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen (ECOG-PS <math>\geq</math> 2 in der jeweils relevanten Teilpopulation: Fragestellung 1: 4 [2 %] vs. 2 [1 %]; Fragestellung 2: 11 [5 %] vs. 9 [4 %]). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq</math> 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>e. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use ordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>g. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1</p>			

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

## 1.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (im Folgenden Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom,		
1	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind <sup>b</sup> )
2	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist <sup>c</sup>	Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <sup>d</sup> gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind <sup>b</sup> )
3	für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist	Patientenindividuelle Therapie <sup>e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie</li> <li>▪ Pembrolizumab als Monotherapie</li> <li>▪ Best-Supportive-Care<sup>f</sup></li> </ul> unter Berücksichtigung des PD-L1-Status und des Allgemeinzustandes
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.</p> <p>c. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>d. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use ordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>e. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>f. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1</p>		

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 08.10.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst [2]. Für Fragestellungen 1 und 2 ergibt sich dadurch keine Änderung. Fragestellung 3 ist durch die Anpassung neu hinzugekommen, da sich das zugelassene Anwendungsgebiet von Pembrolizumab – anders als bei dem Kombinationspartner Enfortumab Vedotin – nicht nur auf Patientinnen und Patienten bezieht, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt. Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Dossiereingang beziehen sich die Angaben des pU im Dossier auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU benennt für Fragestellung 1 Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Cisplatin + Gemcitabin) und für Fragestellung 2 Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Carboplatin + Gemcitabin), jeweils gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind), als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit für Fragestellungen 1 und 2 der Festlegung des G-BA.

Fragestellung 3 hat der pU entsprechend nicht bearbeitet. In der Suche in Studienregistern im Rahmen der Dossierbewertung wurde allerdings keine potenziell relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für diese Fragestellung identifiziert (siehe Kapitel I 4), sodass dies ohne weitere Konsequenz bleibt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **I 3 Fragestellungen 1 und 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Fragestellung 1) bzw. für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2)**

#### **I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 17.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 09.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 12.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 12.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 17.10.2024),  
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Der pU identifiziert die Studie EV-302 / KN-A39 (SGN22E-003) [3-7] zum Vergleich von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin). Auf Basis dieser Studie leitet der pU einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Die Vergleichstherapie in der Studie EV-302 / KN-A39 stellt keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar, da für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen war.

Da eine Erhaltungstherapie mit Avelumab im Anschluss an die Studienmedikation im Vergleichsarm allerdings grundsätzlich möglich war, ist eine Interpretation der vorgelegten Studie für Fragestellung 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung unter bestimmten Voraussetzungen dennoch potenziell möglich. Der pU macht jedoch in seinem Dossier keine Angaben dazu, für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten in den für Fragestellung 1 und 2 relevanten Teilpopulationen der Studie eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage gekommen wäre oder wie viele dieser Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab tatsächlich erhalten haben. Auf Basis der vorliegenden Angaben kann daher

nicht beurteilt werden, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen hinreichenden Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umgesetzt ist. Die im Dossier des pU vorgelegten Daten zu der Studie EV-302 / KN-A39 sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Im Folgenden wird die Studie EV-302 / KN-A39 beschrieben und die Nichteignung der im Dossier des pU vorgelegten Daten erläutert.

### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

#### ***Design der Studie EV-302 / KN-A39***

Die Tabellen zur Charakterisierung der Studie EV-302 / KN-A39, zu den eingesetzten Interventionen und zur Charakterisierung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind ergänzend in I Anhang B.1 dargestellt.

Die Studie EV-302 / KN-A39 ist eine laufende, multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin) in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem Urothelkarzinom der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter oder der Harnröhre, wobei auch eine squamöse oder sarkomatoide Zelldifferenzierung oder gemischte Zelltypen zulässig waren. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneinschluss einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)  $\leq 2$  aufweisen und durften zuvor noch keine systemische Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms erhalten haben. Eine vorherige neoadjuvante Chemotherapie oder adjuvante Chemotherapie nach Zystektomie je mit Rezidiv  $> 12$  Monate nach Abschluss der Therapie war zulässig. Patientinnen und Patienten mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems waren von der Studie ausgeschlossen, für diese liegen keine Daten vor.

Vor Randomisierung wurde die Cisplatin-Eignung beurteilt. Als ungeeignet galt Cisplatin für Patientinnen und Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $< 60$  ml/min, aber  $\geq 30$  ml/min
  - nach prüfärztlichem Ermessen konnten Patientinnen und Patienten als Cisplatin-geeignet eingestuft werden, wenn sie eine GFR  $\geq 50$  ml/min aufwiesen und keines der weiteren Kriterien erfüllten
- ECOG-PS oder Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Performance-Status von 2
- audiometrischer Hörverlust nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad  $\geq 2$
- Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III

Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nach diesen Kriterien nicht geeignet war, wurde bei Randomisierung in den Vergleichsarm der Studie eine Behandlung mit Carboplatin + Gemcitabin zugewiesen. Patientinnen und Patienten mit anhaltender sensorischer oder motorischer Neuropathie CTCAE-Grad 2 oder höher waren von der Studie ausgeschlossen. Somit entsprechen die angewandten Kriterien zur Beurteilung der Cisplatin-Eignung im Kontext der Studie EV-302 / KN-A39 den Vorgaben der aktuellen S3-Leitlinie [8].

In die Studie wurden insgesamt 886 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin (N = 442) oder Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (N = 444) zugeteilt. Eine Behandlung mit Cisplatin wurde bei insgesamt 482 Patientinnen und Patienten (Interventionsarm: n = 240, Vergleichsarm: n = 242) als geeignet und bei insgesamt 404 Patientinnen und Patienten (Interventions- und Vergleichsarm: jeweils n = 202) als nicht geeignet beurteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Cisplatin-Eignung (geeignet oder ungeeignet), Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression (combined positive Score [CPS]  $\geq 10$  oder  $< 10$ ) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden). Der Stratifizierungsfaktor Cisplatin-Eignung entspricht der Unterteilung in die relevanten Teilpopulationen für Fragestellung 1 (Cisplatin geeignet) und Fragestellung 2 (Cisplatin ungeeignet) der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die Behandlung mit Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [9,10]. Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin war in der Studie über die Kriterien Krankheitsprogression und inakzeptable Toxizität hinaus zeitlich nicht eingeschränkt. Die Behandlung mit Pembrolizumab war hingegen abweichend von den Vorgaben der Fachinformation auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 24 Monate) begrenzt. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden [9].

Im Vergleichsarm wurde eine platinbasierte Chemotherapie in 21-tägigen Behandlungszyklen für maximal 6 Zyklen verabreicht. Abhängig von der Cisplatin-Eignung erhielten die Patientinnen und Patienten entweder Cisplatin (70 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]) oder Carboplatin (4,5 oder 5 mg/ml/min Fläche unter der Kurve [AUC]) an Tag 1 jeweils in Kombination mit Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> KOF) an Tag 1 und 8. Die Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin ist für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, nicht zugelassen. Allerdings ist sie nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie verordnungsfähig [11]. Die Anwendung von Carboplatin + Gemcitabin entsprach im Wesentlichen den Maßgaben der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.

Für die Therapie mit Cisplatin + Gemcitabin soll laut Fachinformation von Gemcitabin die Behandlung jedoch in 28-tägigen Behandlungszyklen erfolgen, mit Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> KOF) an den Tagen 1, 8 und zusätzlich an Tag 15 jedes Zyklus; Cisplatin wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 70 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche am Tag 1 nach Gemcitabin oder am Tag 2 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus gegeben [12]. Zudem ist gemäß Fachinformation keine feste Obergrenze der Anzahl der Behandlungszyklen vorgesehen. Ein einmaliger Behandlungswechsel von Cisplatin zu Carboplatin bzw. von Carboplatin zu Cisplatin war in der Studie erlaubt, ist jedoch im Rahmen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgesehen.

Die vom pU im Rahmen seines Dossiers vorgelegten Daten sind insgesamt nicht geeignet um darzulegen, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie, insbesondere die Erhaltungstherapie mit Avelumab, hinreichend umgesetzt ist und ob daher eine Interpretation der Studiendaten für die hier vorliegenden Fragestellungen 1 und 2 möglich ist. Daher werden die Konsequenzen der Abweichung im Dosierungsschema von Cisplatin + Gemcitabin an dieser Stelle nicht weiter beschrieben. Eine umfassende Beschreibung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in der parallel durch den G-BA beauftragten Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) [13]. Co-primäre Endpunkte der Studie EV-302 / KN-A39 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

### **Datenschnitte**

Für die Studie EV-302 / KN-A39 wurden 2 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 08.08.2023: geplant für den Zeitpunkt, zu dem 526 Ereignisse für das progressionsfreie Überleben (PFS-Ereignisse) oder 356 Todesfälle eingetreten waren, je nachdem, welches Ereignis später eintrat. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 359 Todesfälle eingetreten. Für den Fall statistischer Signifikanz der Ergebnisse zum Gesamtüberleben war dieser Datenschnitt als finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert, andernfalls als Interimsanalyse des Gesamtüberlebens.
- 2. Datenschnitt vom 06.09.2024: geplant für den Zeitpunkt, zu dem 489 Todesfälle eingetreten waren, sofern das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts nicht signifikant war. Obwohl die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zum 1. Datenschnitt bereits signifikant waren, wurde dieser Datenschnitt von der Food and Drug Administration (FDA) angefordert [14]. Gemäß pU wurde der Datenschnitt am 06.09.2024 durchgeführt, zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen diese Daten aber noch nicht vor. Gemäß FDA wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse im April 2025 vorliegen werden.

Der pU zieht für seine Bewertung in Modul 4 A die Ergebnisse zu dem präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 08.08.2023 heran.

### ***Relevanz der vom pU vorgelegten Studie EV-302 / KN-A39 für die Nutzenbewertung***

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine platinhaltige Therapie infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie mit Cisplatin (Fragestellung 1) bzw. Carboplatin (Fragestellung 2) jeweils in Kombination mit Gemcitabin festgelegt. Für Patientinnen und Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, soll gemäß Festlegung des G-BA eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen. 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. Nach Studienbeginn am 30.03.2020 und Zulassung von Avelumab in der europäischen Union am 21.01.2021 [15] wurde mit Amendment 4 des Studienprotokolls am 11.11.2021 die Möglichkeit der Erhaltungstherapie mit Avelumab (nach prüfärztlichem Ermessen und bei lokaler Verfügbarkeit) explizit beschrieben; mit Amendment 7 vom 30.11.2022 wurde konkretisiert, dass der Einsatz von Avelumab gemäß lokaler Fachinformation erfolgen soll.

Der pU geht in Modul 4 A seines Dossiers nicht darauf ein, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienmedikation der Studie EV-302 / KN-A39 war, sondern gibt lediglich an, dass eine Behandlung mit Avelumab (800 mg) alle 2 Wochen erfolgte, ohne auszuführen, unter welchen Bedingungen diese Behandlung erfolgte. Über diese Angaben hinaus geht der pU in Modul 4 A seines Dossiers nicht auf die Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab ein. Insbesondere legt er keine Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils relevanten Teilpopulationen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage gekommen wäre und wie viele Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben.

Aus den Studienunterlagen lässt sich entnehmen, dass in der Gesamtpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 insgesamt 135 Patientinnen und Patienten (30 %) des Vergleichsarms im Anschluss an die Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhielten, wobei jedoch keine Informationen dazu vorliegen, wie sich diese Patientinnen und Patienten auf die relevanten Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung verteilen. Darüber hinaus liegen im Dossier keine Angaben dazu vor, zu welchem Zeitpunkt die Behandlung mit Avelumab bei diesen Patientinnen und Patienten stattfand, d. h. wie viele Zyklen Chemotherapie zuvor verabreicht wurden und zu welchem Zeitpunkt nach Beendigung der Chemotherapie die Therapie mit Avelumab begonnen wurde. Entsprechend bleibt unklar,

ob die Therapie mit Avelumab bei diesen Patientinnen und Patienten entsprechend den Vorgaben der Fachinformation von Avelumab erfolgte.

Für die übrigen 309 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm lässt sich aus den Angaben im Dossier nicht sicher entnehmen, ob eine Therapie mit Avelumab entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie angezeigt gewesen wäre. Um dies zu beurteilen, wäre eine Angabe dazu notwendig, wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 4 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin erhielten und anschließend progressionsfrei waren. Angaben hierzu liegen im Dossier jedoch nicht vor. Aus der Kaplan-Meier-Kurve zum PFS (siehe I Anhang B.2) ergibt sich jedoch, dass in der Gesamtpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 im Vergleichsarm zu Monat 6 noch 213 / 444 Patientinnen und Patienten (48 %) unter Risiko für einen Progress standen und für diese Patientinnen und Patienten somit eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angezeigt gewesen wäre. Unter der Annahme, dass alle der zuvor genannten 135 Patientinnen und Patienten (30 %) im Vergleichsarm, die Avelumab als Erhaltungstherapie erhielten, in diese Patientengruppe fallen und gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Avelumab behandelt wurden, hätten mindestens weitere 78 (18 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie mit Avelumab erhalten müssen.

Zudem wäre auch für Patientinnen und Patienten mit Progressionsereignissen zwischen Monat 3 und Monat 6 eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen, sofern das Progressionsereignis nach Beendigung der Chemotherapie aufgetreten ist. Zum einen erfolgte der Abschluss der Behandlung mit der Chemotherapie aufgrund des 21-tägigen Behandlungszyklus im Vergleichsarm der Studie bereits zu Woche 18 (entspricht etwa 4 Monaten), sodass Avelumab bei Patientinnen und Patienten ohne Progression bereits zu diesem Zeitpunkt hätte eingesetzt werden können. Zum anderen wäre eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß den Vorgaben der Fachinformation auch bereits nach 4 Zyklen Chemotherapie (entspricht etwa Monat 3) möglich gewesen, wenn die Behandlung im Vergleichsarm vorzeitig abgebrochen wurde, ohne dass ein Progress vorlag oder die Patientin bzw. der Patient verstorben ist.

Aus den Angaben im Dossier des pU geht insgesamt hervor, dass der tatsächliche Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm eine Erhaltungstherapie mit Avelumab hätten erhalten müssen, potenziell deutlich höher ist. Dies wird durch die Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab bestätigt, die der parallel durch den G-BA beauftragten Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) zugrunde liegen [13]. Anhand der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblichen Angaben im Dossier des pU lässt sich jedoch nicht bestimmen, für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt wurde.

## **Fazit**

Zusammenfassend bleibt auf Basis der vorliegenden Angaben des pU im Dossier unklar, ob die in der Studie eingesetzte Behandlung eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (einschließlich Erhaltungstherapie mit Avelumab) für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 bedeutet. Vielmehr lässt sich aus den im Dossier vorliegenden Informationen ableiten, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese angezeigt gewesen wäre. Die im Dossier des pU vorgelegten Auswertungen zu der Studie EV-302 / KN-A39 werden daher nicht für die vorliegende Dossierbewertung herangezogen.

### **I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

In der vorliegenden Situation sind wie oben beschrieben detaillierte Angaben zum Einsatz der Erhaltungstherapie mit Avelumab in den für Fragestellung 1 und 2 relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 erforderlich, da ohne diese Angaben nicht beurteilt werden kann, ob die Studienergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung geeignet sind. Entsprechende Angaben liegen im Dossier des pU jedoch nicht vor.

Zur Ableitung des Zusatznutzens siehe nachfolgenden Abschnitt.

### **I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

In der vorliegenden Situation sind wie oben beschrieben detaillierte Angaben zum Einsatz der Erhaltungstherapie mit Avelumab in den für die Fragestellungen 1 und 2 relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 erforderlich. Im Dossier des pU liegen jedoch keine entsprechenden Angaben vor.

Der G-BA hat das IQWiG parallel mit den Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab (Auftrag A24-99) und Enfortumab Vedotin (Auftrag A24-98), jeweils in Kombination mit dem anderen Arzneimittel, im Anwendungsgebiet der Fragestellungen 1 und 2 beauftragt. In beiden Dossiers wurden von den jeweiligen pUs Ergebnisse der identischen Studie EV-302 / KN-A39 zum identischen Datenschnitt vorgelegt [16,17]. Für die Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin hat der pU (anders als der pU für die Nutzenbewertung A24-99 Pembrolizumab) in Modul 4A seines Dossiers allerdings detaillierte Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben vorgelegt, die die unvollständige Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab adressieren und auf deren Basis eine Ableitung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellungen 1 und 2 möglich ist [17]. In dieser besonderen Situation wird daher aus inhaltlichen Gründen für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin für

Fragestellungen 1 und 2 auf die Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) verwiesen [13].

Unter Verweis auf die Nutzenbewertung A24-98 Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) [13] ergibt sich zusammenfassend für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Fragestellung 1) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2), ergibt sich unter Verweis auf die Nutzenbewertung A24-98 [13] zusammenfassend ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

## **I 4 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist**

### **I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 08.10.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst [2]. Fragestellung 3 ist durch die Anpassung neu hinzugekommen. Daher wird diese Fragestellung im Dossier des pU nicht adressiert und der pU hat keine Informationsbeschaffung zu Fragestellung 3 durchgeführt.

Durch die Suche in Studienregistern im Rahmen der Dossierbewertung (siehe Abschnitt I 3.1) wurde keine für Fragestellung 3 potenziell relevante RCT identifiziert.

Die vom pU für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung vorgelegte Studie EV-302 / KN-A39 ist für Fragestellung 3 nicht relevant. Dies wird im Folgenden begründet. Zur Beschreibung der Studie EV-302 / KN-A39 siehe Abschnitt I 3.1.

Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist. In die Studie EV-302 / KN-A39 wurden jedoch ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine Cisplatin- oder Carboplatin-basierte Chemotherapie geeignet ist. Entsprechend stellt eine platinbasierte Chemotherapie die Studienmedikation im Vergleichsarm dar. Somit liegen für die Beantwortung von Fragestellung 3 keine Daten vor.

### **I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, liegen keine Daten vor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht insofern von der des pU ab, als dieser die vorliegende Fragestellung nicht bearbeitet, da diese Fragestellung erst durch die nach Eingang des Dossiers erfolgte Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgenommen wurde.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Dieses basiert in der vorliegenden Situation für die Fragestellungen 1 und 2 auf der parallelen Nutzenbewertung zu Enfortumab Vedotin (Auftrag A24-98, siehe hierzu Abschnitt I 3.3).

Tabelle 5: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom			
1	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind <sup>b</sup> )	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
2	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist <sup>d</sup>	Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <sup>e</sup> gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind <sup>b</sup> )	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen <sup>c</sup>
3	für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist	Patientenindividuelle Therapie <sup>f</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie</li> <li>▪ Pembrolizumab als Monotherapie</li> <li>▪ Best-Supportive-Care<sup>g</sup></li> </ul> unter Berücksichtigung des PD-L1-Status und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.</p> <p>c. In die Studie EV-302 / KN-A39 wurden fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen (ECOG-PS <math>\geq</math> 2 in der jeweils relevanten Teilpopulation: Fragestellung 1: 4 [2 %] vs. 2 [1 %]; Fragestellung 2: 11 [5 %] vs. 9 [4 %]). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq</math> 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>e. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use ordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>g. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>			
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1			

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

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, Kombination mit Enfortumab Vedotin); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1132/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
3. Seagen. Studienbericht KEYNOTE A39: An Open-Label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination with Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer [unveröffentlicht]. 2023.
4. Astellas Pharma Global Development. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-302) [online]. 2024 [Zugriff: 18.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04223856>.
5. Seagen. An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer [online]. 2024 [Zugriff: 18.11.2024]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503421-19-00>.
6. Seattle Genetics. An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer [online]. [Zugriff: 18.11.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-004542-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004542-15).
7. Powles T, Valderrama BP, Gupta S et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med 2024; 390(10): 875-888. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312117>.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms [online]. 2020 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version\\_2.0/LL\\_Harnblasenkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf).

9. Merck Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Astellas Pharma Europe. Padcev 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) – Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine CisplatinTherapie nicht infrage kommt [online]. 2021 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4850/2021-05-20\\_AM-RL-VI\\_Carboplatin-Gemcitabin-Urothelkarzinom\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4850/2021-05-20_AM-RL-VI_Carboplatin-Gemcitabin-Urothelkarzinom_BAnz.pdf).
12. Hexal. Gemcitabin HEXAL 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-98.html>.
14. Food and Drug Administration. Supplement Approval/Fulfillment Of Postmarketing Requirement [online]. 2023 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2023/761137Orig1s024;%20s025ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2023/761137Orig1s024;%20s025ltr.pdf).
15. European Medicines Agency. Bavencio; Procedural steps taken and scientific information after authorisation [online]. 2024 [Zugriff: 11.11.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/bavencio-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/bavencio-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf).
16. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1132/#dossier>].
17. Astellas Pharma. Enfortumab Vedotin (PADCEV); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1133/#dossier>].

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475) AND (enfortumab vedotin OR ASG-22CE) [Other terms]

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
enfortumab, ASG-22CE, ASG22CE

**I Anhang B Ergänzende Darstellung zur vom pU eingeschlossenen Studie EV-302 / KN-A39****I Anhang B.1 Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie EV-302 / KN-A39**

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
EV-302 / KN-A39	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit bisher unbehandeltem <sup>b</sup> nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom <sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für die eine platinbasierte Chemotherapie<sup>d</sup> infrage kommt</li> <li>▪ mit ECOG-PS ≤ 2<sup>e</sup></li> </ul>	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin (N = 442) Cisplatin / Carboplatin <sup>d</sup> + Gemcitabin (N = 444) Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin + Cisplatin / Carboplatin (N = 11) <sup>f</sup> davon relevante Teilpopulationen: <u>Fragestellung 1 (Cisplatin geeignet)<sup>g</sup></u> Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin (n = 240) Cisplatin + Gemcitabin (n = 242)  <u>Fragestellung 2 (Cisplatin ungeeignet)<sup>g</sup></u> Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin (n = 202) Carboplatin + Gemcitabin (n = 202)	Screening: 42 Tage  Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, prüfärztliche Entscheidung, Patientenwunsch, Beginn einer Folgetherapie, Studienende oder maximal 6 Zyklen Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin <sup>h</sup> oder 35 Zyklen Pembrolizumab  Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	183 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei, Tschechische Republik, Ungarn, USA  03/2020–laufend  Datenschnitte: 08.08.2023 (Interimsanalyse) <sup>i</sup> 06.09.2024 (Finaler OS-Datenschnitt) <sup>j</sup>	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Keine vorangegangene systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen / metastasierten Urothelkarzinoms außer adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie, sofern das Rezidiv &gt; 12 Monate nach Abschluss dieser Therapie aufgetreten war.</p> <p>c. Histologisch bestätigter Krebs der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter oder der Harnröhre; squamöse oder sarkomatoide Differenzierung oder gemischte Zelltypen waren zulässig. Nach prüfärztlicher Einschätzung musste die Erkrankung gemäß RECIST v1.1 messbar sein.</p> <p>d. Vor Randomisierung wurde nach Einschätzung der Prüferärztin / des Prüferarztes anhand von im Protokoll definierten Kriterien geprüft, ob für eine Patientin / einen Patienten eine Therapie mit Cisplatin oder Carboplatin geeignet war.</p> <p>e. Bei einem ECOG-PS von 2 mussten die folgenden Kriterien erfüllt sein: Hämoglobin <math>\geq 10</math> g/dl, GFR <math>\geq 50</math> ml/min und keine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III</p> <p>f. Initial waren in der Studie 3 Behandlungsarme geplant (Arm A: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin; Arm B: Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin; Arm C: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin + Cisplatin / Carboplatin). Behandlungsarm C wurde mit Protokoll-Amendment 2 vom 12.08.2020 aufgrund neuer klinischer Erkenntnisse beendet. Insgesamt wurden 11 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin + Cisplatin / Carboplatin zugeteilt, bevor dieser Arm für die Rekrutierung geschlossen wurde. Dieser Studienarm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt.</p> <p>g. Cisplatin galt als ungeeignet für Patientinnen und Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: (1) GFR &lt; 60 ml/min, aber <math>\geq 30</math> ml/min (gemessen anhand der Cockcroft-Gault-Formel, MDRD oder 24-Stunden-Urin; nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes konnten Patientinnen und Patienten als Cisplatin-geeignet eingestuft werden, wenn sie eine GFR <math>\geq 50</math> ml/min aufwiesen und keines der weiteren Kriterien erfüllten); (2) ECOG-PS von 2; (3) Audiometrischer Hörverlust (CTCAE-Grad <math>\geq 2</math>); (4) Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III. Patientinnen und Patienten mit anhaltender sensorischer oder motorischer Neuropathie Grad 2 oder höher waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>h. Im Anschluss an die platinbasierte Chemotherapie war bei progressionsfreien Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß aktueller Fachinformation und nach Einschätzung der Prüferärztin / des Prüferarztes möglich, sofern der Wirkstoff lokal verfügbar war.</p> <p>i. Die Interimsanalyse (finale PFS-Analyse) war geplant für den Zeitpunkt, zu dem 526 PFS-Ereignisse oder 356 Todesfälle eingetreten waren, je nachdem, welches Ereignis später eintrat. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 359 OS-Ereignisse eingetreten. Für den Fall statistischer Signifikanz der Ergebnisse zum Gesamtüberleben war dieser Datenschnitt als finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert.</p> <p>j. Eine finale OS-Analyse war geplant für den Zeitpunkt, zu dem 489 Todesfälle eingetreten waren, sofern das OS im Rahmen der Interimsanalyse (finale PFS-Analyse) nicht signifikant war. Obwohl die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zum 1. Datenschnitt bereits signifikant waren, wurde dieser Datenschnitt von der FDA angefordert [14]. Gemäß pU wurde der Datenschnitt am 06.09.2024 durchgeführt, zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen diese Daten aber noch nicht vor. Gemäß FDA wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse im April 2025 vorliegen.</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte<sup>a</sup></b>
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FDA: Food and Drug Administration; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Enfortumab Vedotin Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
EV-302 / KN-A39	Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus für maximal 35 Zyklen + Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg (maximal 125 mg) i. v. an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus	platinbasierte Chemotherapie für maximal 6 Zyklen <sup>a</sup> : Cisplatin 70 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus oder Carboplatin AUC von 4,5 oder 5 mg/ml/min i. v., an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus + Gemcitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus
	Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfortumab Vedotin: Dosisreduktion<sup>b</sup> auf 1 mg/kg oder 0,75 mg/kg oder Dosisunterbrechung bei Toxizität erlaubt</li> <li>▪ Pembrolizumab: keine Dosisänderung erlaubt; Unterbrechung bei Toxizität erlaubt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ platinbasierte Chemotherapie: Dosisreduktion um 25 % oder Dosisunterbrechung bei Toxizität erlaubt</li> <li>▪ Gemcitabin: Dosisanpassungen gemäß Fachinformation oder institutionellem Standard erlaubt</li> </ul>
	<b>Erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ definitive Strahlentherapie, sofern nach Abschluss der Strahlentherapie eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 außerhalb des Strahlungsfelds oder eine eindeutige Progression der Erkrankung vorlag</li> </ul>	
	<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine vorherige systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms<sup>c</sup></li> <li>▪ Enfortumab Vedotin oder andere MMAE-basierte Antikörper-Wirkstoff-Konjugate</li> <li>▪ PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren (einschließlich Atezolizumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Durvalumab, Avelumab) zur Behandlung jeglicher Krebserkrankung einschließlich des Urothelkarzinoms im Frühstadium</li> <li>▪ jegliche Therapie, die auf einen anderen stimulierenden oder ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist (einschließlich CD137-Agonisten, CTLA-4-Inhibitoren oder OX-40-Agonisten)</li> <li>▪ jegliche Krebstherapie mit Chemotherapeutika, Biologika oder Prüfpräparaten &lt; 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul>	
	<b>Erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ operative Resektion mit kurativer Intention</li> <li>▪ Antiemetika, G-CSF (ab Tag 9 eines Zyklus), Insulin, CYP3A4-Inhibitoren, P-Glycoprotein-Inhibitoren, Impfungen<sup>d</sup>, antimikrobielle Mittel</li> <li>▪ angemessene Vor- und Nachhydratation im Vergleichsarm</li> <li>▪ Prämedikation zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen</li> <li>▪ Hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Transfusionen<sup>e</sup></li> <li>▪ Langzeitanwendung von Prednison oder eines Äquivalents (≤ 10 mg/Tag); langfristige Anwendung inhalativer oder topischer Steroide<sup>f</sup></li> </ul>	
	<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systemische antineoplastische Therapie<sup>g</sup></li> <li>▪ jegliche sonstige Immuntherapie, Chemotherapie, Prüfpräparate, Strahlentherapie<sup>h</sup></li> <li>▪ Lebendimpfstoffe<sup>d</sup></li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Enfortumab Vedotin Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Beinhaltet Cisplatin- oder Carboplatin-haltige Chemotherapie. Vor Randomisierung wurde nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers anhand folgender im Protokoll definierter Kriterien geprüft, ob eine Therapie mit Cisplatin für die Patientin / den Patienten geeignet war: Niereninsuffizienz (GFR <math>\geq</math> 30 &lt; 60 ml/min), audiometrischer Hörverlust CTCAE-Grad <math>\geq</math> 2, ECOG-PS von 2 und / oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III. Patientinnen und Patienten mit anhaltender sensorischer oder motorischer Neuropathie Grad 2 oder höher waren von der Studie ausgeschlossen. Im Anschluss an die platinbasierte Chemotherapie war bei progressionsfreien Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß aktueller Fachinformation und nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers möglich, sofern der Wirkstoff lokal verfügbar war.</p> <p>b. Nach einer erforderlichen Dosisreduktion war eine Re-eskalation um eine Dosisstufe erlaubt (d. h. bei einer Dosisreduktion auf 0,75 mg/kg konnte eine Re-eskalation auf 1 mg/kg erfolgen) sofern die aufgetretene Toxizität keine Unterbrechung der Studienmedikation erforderte und diese wieder dem Baseline-Wert oder einem CTCAE-Grad <math>\leq</math> 1 entsprach. Trat die Toxizität erneut auf, war eine erneute Eskalation nicht erlaubt. Bei kornealer Toxizität mit CTCAE-Grad <math>\geq</math> 2 war eine Re-eskalation nicht erlaubt.</p> <p>c. Mit folgenden Ausnahmen: neoadjuvante Chemotherapie mit Rezidiv &gt; 12 Monate nach Abschluss der Therapie oder adjuvante Chemotherapie nach einer Zystektomie mit Rezidiv &gt; 12 Monate nach Abschluss der Therapie</p> <p>d. Kein Lebendimpfstoff <math>\geq</math> 30 Tage vor Randomisierung bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p> <p>e. Zur Behandlung von Enfortumab Vedotin-bedingter Toxizität</p> <p>f. Nur für Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm. Eine höhere Dosis Prednison (oder eines Äquivalents) war erlaubt, sofern die Anwendung auf den für die Behandlung einer akuten Erkrankung erforderlichen Zeitraum begrenzt war.</p> <p>g. mit Ausnahme einer adjuvanten hormonellen Therapie zur Behandlung von lokalem Brust- oder Prostatakrebs, welcher bereits definitiv behandelt worden war</p> <p>h. Die palliative Strahlentherapie zur Behandlung stabiler symptomatischer Nicht-Ziel-Knochenläsionen war erlaubt.</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; CYP: Cytochrom P450; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; MMAE: Monomethyl-Auristatin E; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>	

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
<b>EV-302 / KN-A39</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (9)	65 (9)
Geschlecht [w / m], %	18 / 83	24 / 76
Region		
Europa	98 (41)	102 (42)
Nordamerika	57 (24)	51 (21)
Rest der Welt <sup>a</sup>	85 (35)	89 (37)
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	136 (57)	128 (53)
1	100 (42)	111 (46)
2	4 (2)	2 (1)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
Nierenfunktion [CrCl in ml/min <sup>b</sup> ], n (%)		
normal [> 90]	78 (33)	82 (34)
leicht reduziert [≥ 60 bis < 90]	116 (48)	122 (50)
moderat reduziert [≥ 30 bis < 60]	46 (19)	38 (16)
stark reduziert [≥ 15 bis < 30]	0 (0) <sup>c</sup>	0 (0) <sup>c</sup>
PD-L1-Status zu Studienbeginn [CPS], n (%)		
< 10	101 (42)	99 (41)
≥ 10	137 (57)	139 (57)
unbekannt	1 (< 1)	4 (2)
primärer Krankheitsursprung	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>
Lebermetastasen, n (%)	k. A. <sup>f</sup>	k. A. <sup>f</sup>
Metastasen-Kategorie zu Studienbeginn, n (%)	k. A. <sup>g</sup>	k. A. <sup>g</sup>
Therapieabbruch, n (%) <sup>h</sup>	151 (63)	90 (38)
Studienabbruch, n (%) <sup>i</sup>	74 (31)	119 (49)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
<p>a. Rest der Welt umfasst Argentinien, Australien, China, Israel, Japan, Russland, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand und Türkei.</p> <p>b. Die CrCl wurde mit der Cockcroft-Gault Formel berechnet basierend auf dem letzten gemessenen Kreatinin-Wert vor der Einnahme der ersten Dosis der Studienbehandlung</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie war der primäre Krankheitsursprung überwiegend die Harnblase (67 % vs. 74 %) oder das Nierenbecken (20 % vs. 15 %); für die die relevante Teilpopulation liegen hierzu keine Angaben vor.</p> <p>e. Zur Krankheitsdauer liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt die Zeit zwischen Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und Randomisierung (Median [Q1; Q3]) im Interventionsarm 1,6 [1,1; 2,5] und im Vergleichsarm 1,6 [1,0; 2,3] Monate.</p> <p>f. Zu Lebermetastasen liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; in der Gesamtpopulation der Studie lagen Lebermetastasen bei 23 % vs. 22 % der Patientinnen und Patienten vor.</p> <p>g. Zur Metastasen-Kategorie zu Studienbeginn liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; in der Gesamtpopulation der Studie lagen viszerale Metastasen in beiden Studienarmen bei 72 % und nur Lymphknotenmetastasen bei 23 % der Patientinnen und Patienten vor; bei 5 % der Patientinnen und Patienten traf keine dieser beiden Kategorien zu.</p> <p>h. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (36 % vs. 13 %), Unerwünschtes Ereignis (21 % vs. 12 %). Darüber hinaus haben &lt; 1 % vs. 3 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen (eigene Berechnung); weitere 3 % und 62 % der Patientinnen und Patienten haben die Therapie mit der Studienmedikation wie geplant beendet.</p> <p>i. Die Angaben umfassen Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 28 % vs. Kontrollarm: 46 %; Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten).</p>		
<p>CPS: combined positive Score; CrCl: Kreatinin-Clearance; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 202	Carboplatin + Gemcitabin N = 202
<b>EV-302 / KN-A39</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	71 (8)	72 (8)
Geschlecht [w / m], %	28 / 72	25 / 75
Region		
Europa	74 (37)	95 (47)
Nordamerika	46 (23)	34 (17)
Rest der Welt <sup>a</sup>	82 (41)	73 (36)
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	87 (43)	87 (43)
1	104 (52)	105 (52)
2	11 (5)	9 (5)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
Nierenfunktion [CrCl in ml/min <sup>b</sup> ], n (%)		
normal [> 90]	6 (3)	13 (6)
leicht reduziert [≥ 60 bis < 90]	49 (24)	40 (20)
moderat reduziert [≥ 30 bis < 60]	140 (69)	141 (70)
stark reduziert [≥ 15 bis < 30]	7 (4)	8 (4)
PD-L1-Status zu Studienbeginn [CPS], n (%)		
< 10	83 (41)	86 (43)
≥ 10	117 (58)	115 (57)
unbekannt	2 (1)	1 (< 1)
Primärer Krankheitsursprung	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>
Lebermetastasen, n (%)	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>
Metastasen-Kategorie zu Studienbeginn, n (%)	k. A. <sup>f</sup>	k. A. <sup>f</sup>
Grund für Nichteignung von Cisplatin		
Niereninsuffizienz [GFR ≥ 30, < 60 ml/min] <sup>g</sup>	164 (81)	163 (81)
audiometrischer Hörverlust [CTCAE-Grad ≥ 2]	29 (14)	29 (14)
schlechter Leistungsstatus [ECOG-PS 2]	9 (5)	8 (4)
Herzinsuffizienz [NYHA-Klasse III]	4 (2)	7 (4)
mehrere der oben aufgeführten Gründe	12 (6)	10 (5)
nicht angegeben	8 (4) <sup>h</sup>	5 (2) <sup>h</sup>
Therapieabbruch, n (%) <sup>i</sup>	137 (68)	99 (50)
Studienabbruch, n (%) <sup>j</sup>	72 (36)	122 (60)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 202	Carboplatin + Gemcitabin N = 202
<p>a. Rest der Welt umfasst Argentinien, Australien, China, Israel, Japan, Russland, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand und Türkei.</p> <p>b. Die CrCl wurde mit der Cockcroft-Gault Formel berechnet basierend auf dem letzten gemessenen Kreatininwert vor der Einnahme der ersten Dosis der Studienbehandlung</p> <p>c. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie war der primäre Krankheitsursprung überwiegend die Harnblase (67 % vs. 74 %) oder das Nierenbecken (20 % vs. 15 %); für die die relevante Teilpopulation liegen hierzu keine Angaben vor.</p> <p>d. Zur Krankheitsdauer liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt die Zeit zwischen Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und Randomisierung (MW [SD]) im Interventionsarm 2,7 (6,7) und im Vergleichsarm 2,6 (4,6) Monate.</p> <p>e. Zu Lebermetastasen liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; in der Gesamtpopulation der Studie lagen Lebermetastasen bei 23 % vs. 22 % der Patientinnen und Patienten vor.</p> <p>f. Zur Metastasen-Kategorie zu Studienbeginn liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; in der Gesamtpopulation der Studie lagen viszerale Metastasen in beiden Studienarmen bei 72 % und nur Lymphknotenmetastasen bei 23 % der Patientinnen und Patienten vor; bei 5 % der Patientinnen und Patienten traf keine dieser beiden Kategorien zu.</p> <p>g. Patientinnen und Patienten mit einer GFR <math>\geq</math> 50 ml/min und keinen anderen Kriterien für Nichteignung von Cisplatin konnten nach prüfärztlichem Urteil als Cisplatin-geeignet betrachtet werden.</p> <p>h. eigene Berechnung</p> <p>i. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (34 % vs. 21 %), Unerwünschtes Ereignis (23 % vs. 17 %). Darüber hinaus haben &lt; 1 % vs. 2 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen (eigene Berechnung); weitere 1 % und 50 % der Patientinnen und Patienten haben die Therapie mit der Studienmedikation wie geplant beendet.</p> <p>j. Die Angaben umfassen Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 32 % vs. Kontrollarm: 57 %; Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten).</p>		
<p>CPS: combined positive Score; CrCl: Kreatinin-Clearance; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

**I Anhang B.2 Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben (PFS)**

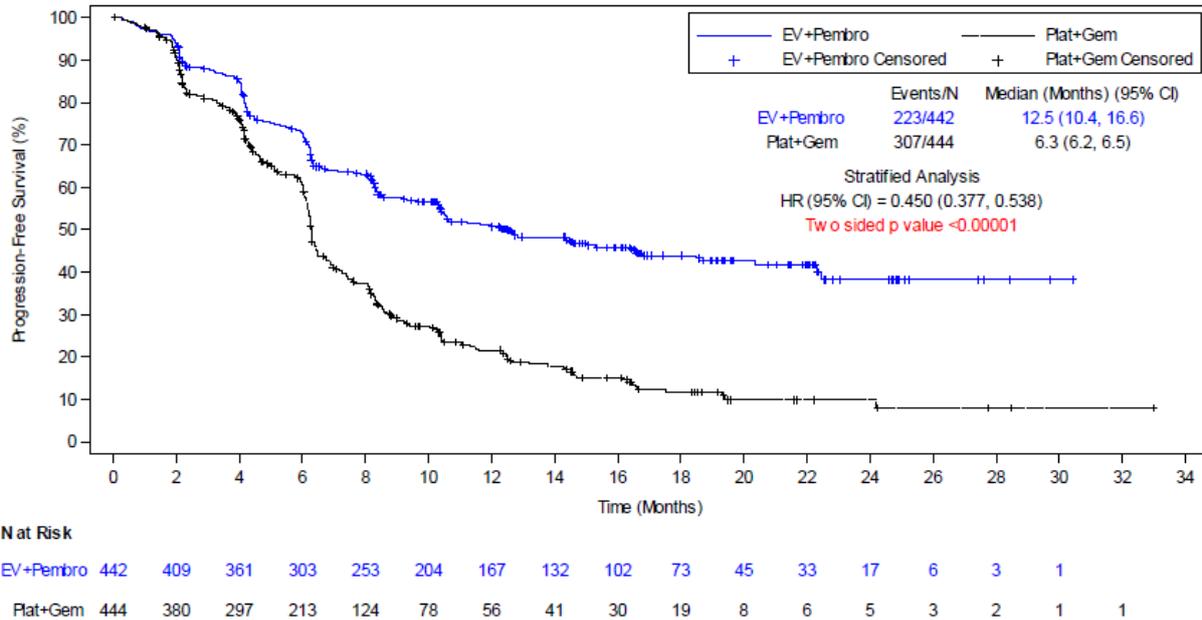


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Gesamtpopulation

## I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

*„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.*

*Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.*

### Zulassungsstudie KEYNOTE A39

*Zur Behandlung des Urothelkarzinoms im vorliegenden Anwendungsgebiet: Die Patienten erhielten 200 mg Pembrolizumab an Tag 1 und 1,25 mg/kg Enfortumab Vedotin an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus.*

*Dabei sollte - sofern die Gabe am selben Tag erfolgt - KEYTRUDA® nach Enfortumab Vedotin gegeben werden.*

*Die Behandlung mit Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin sollte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder bei Pembrolizumab bis zu einem Maximum von 35 Zyklen (bis zu ca. 2 Jahren) fortgeführt werden.*

*Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika (im vorliegenden Anwendungsgebiet: Enfortumab Vedotin) zu berücksichtigen.*

*Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.*

*Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten  $\geq 75$  Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.*

*Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.*

#### Zulassungsstudie KEYNOTE A39

*Im Allgemeinen war die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren höher als bei Patienten  $< 65$  Jahren. Dies galt insbesondere für schwerwiegende Nebenwirkungen (56,3 % bzw. 35,3 %) und Nebenwirkungen von  $\geq$  Grad 3 (80,3 % bzw. 64,2 %).*

*Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.*

*Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z.B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.*

*Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.*

*Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von*

*chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.*

*Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.*

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.*

*Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.“*

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

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.17
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.17
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.18
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.24</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.28</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.29</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.18
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.24

## II **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 3b (Patientinnen und Patienten früherer Stadien mit Progression).....	II.11

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DCO	Death-Certificate-Only
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
PD-L1	Programmed Death-Ligand
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	National Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results
TUR	transurethrale Resektion
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das Urothelkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Pembrolizumab ist gemäß neu zugelassenem Anwendungsgebiet in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinom bei Erwachsenen indiziert [1,2].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 3 Fragestellungen:

- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2)
- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 3)

Die Festlegung der Fragestellung 3 erfolgte nach Einreichung des Dossiers, sodass in Modul 3 A keine Angaben zu Fragestellung 3 vorliegen. Der pU stellt damit insgesamt nur Patientenzahlen für diejenigen dar, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Fragestellung 1) oder für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2). Damit sind in der vom pU formulierten Fragestellung 2 sowohl die vom G-BA formulierte Fragestellung 2 und Fragestellung 3 umfasst.

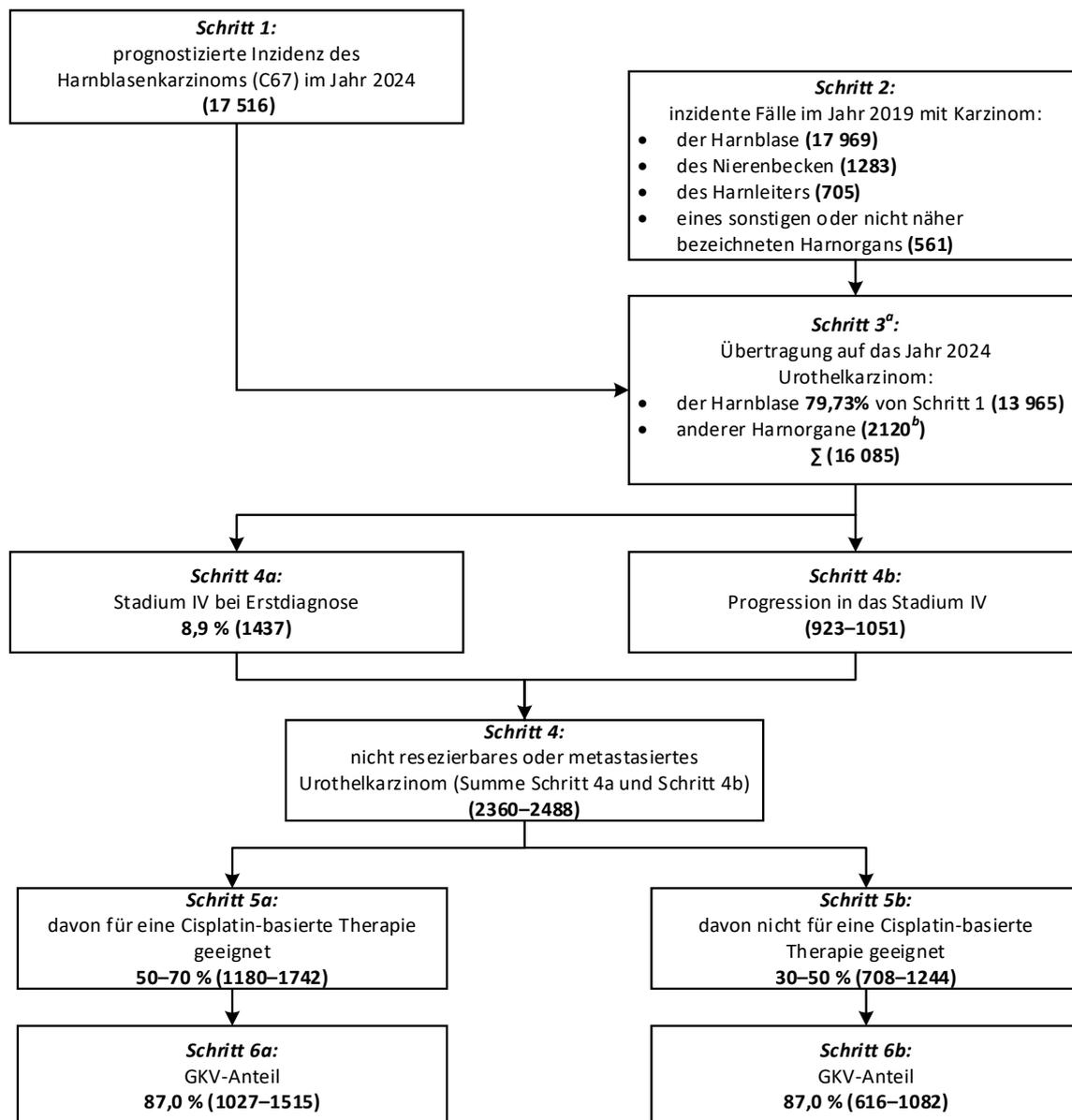
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU gibt an, dass ein bestehender Bedarf an verträglichen Erstlinien-Behandlungsoptionen vorliegt, die das Gesamtüberleben verlängern und die Lebensqualität erhalten. Dies begründet er aufgrund der kurzen Überlebensdauer bei bestehenden Erstlinientherapien und der Tatsache, dass viele Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom eine anschließende Therapie ablehnen oder aufgrund der hohen Sterblichkeit nicht in der Lage sind, eine solche zu erhalten.

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

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. basierend auf den Anteilswerten der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit aller bösartigen Neuerkrankungen der Harnorgane (Schritte 3a1 bis 3a4 sowie Schritt 3b)

b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

### **Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Harnblasenkarzinoms im Jahr 2024**

Zunächst entnimmt der pU der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 13.09.2022 die geschlechtsspezifische Inzidenz des Harnblasenkarzinoms (C67 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) als rohe Rate pro 100 000 Personen in Deutschland für die Jahre 2009 bis 2019 [3]. Darauf basierend bildet er jeweils den geschlechtsspezifischen Durchschnitt (Frauen: 10,9 und Männer 30,9 pro 100 000) und überträgt diesen jeweils auf die vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2024 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 (Auswirkung niedriger Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) vorausberechneten geschlechtsspezifischen Bevölkerungszahlen [4]. Insgesamt prognostiziert er 17 516 Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom für das Jahr 2024 (Frauen: 4673; Männer: 12 843).

### **Schritt 2: Anzahl an neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Karzinomen der Harnorgane nach Lokalisation (ICD-10 C65-C68) im Jahr 2019**

Um Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Karzinomen anderer Harnorgane vorlegen zu können, greift der pU analog zum obigen Schritt erneut auf eine ZfKD-Datenbankabfrage mit Datenstand vom 13.09.2022 zurück [3]. Hiernach seien im Jahr 2019 1283 neu diagnostizierte Fälle mit Nierenbeckenkarzinom (ICD-10 C65), 705 mit Harnleiterkarzinom (ICD-10 C66) und 561 mit einem sonstigen oder nicht näher bezeichneten Karzinom der Harnorgane (ICD-10 C68) aufgetreten. Für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) ist zudem eine Anzahl von 17 969 Neuerkrankungen zu entnehmen.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane (ICD-10 C65-C68)**

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten, bei denen ein Urothelkarzinom vorliegt, berechnet der pU zunächst die entsprechenden Anteilswerte für das Vorliegen von Urothelkarzinom bei Harnorganen getrennt nach Tumorlokalisationen für das Jahr 2019 (Schritt 3a) und überträgt diese anschließend auf das Jahr 2024 (Schritt 3b). Dabei ermittelt er die Anteilswerte folgendermaßen:

#### ***Schritt 3a: Berechnung der Anteile bezogen auf das Jahr 2019***

##### *Schritt 3a1: Anteil der Urothelkarzinome an Harnblasenkarzinomen*

Für den Anteilswert des Urothelkarzinoms bei Fällen mit dem ICD-10-Code C67 identifiziert der pU 12 geschlechtsübergreifende Anteilswerte verschiedener Landeskrebsregister zu Urothelkarzinomen [5-15] an der entsprechenden Gesamtheit der Harnblasenkarzinomfälle. Aus diesen Anteilswerten bildet er den arithmetischen Mittelwert und weist einen Anteil in Höhe von 79,73 % aus.

### *Schritt 3a2: Anteil der Urothelkarzinome an Nierenbecken- oder Harnleiterkarzinomen*

Da sich laut pU keine getrennten Angaben zum Anteil der Urothelkarzinome an allen Nierenbecken- (ICD-10 C65) oder Harnleiterkarzinomen (ICD-10 C66) finden lassen, betrachtet der pU diese beiden Karzinomarten gemeinsam. Hierzu greift er auf Publikationen von Visser et al. [16] und Busby et al. [17] zurück: In dem Projekt „Surveillance of rare cancer in Europe (RARECARE)“ [16] wurden europaweite epidemiologische Maße aus Krebsregistern zu seltenen urogenitalen Krebserkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose in den Jahren 1995 bis 2002 erhoben. Hieraus entnimmt der pU einen Anteil von 92,33 %. In einer weiteren retrospektiven Studie von Busby et al., die in den Jahren 1990 bis 2004 in den USA durchgeführt wurde, ergibt sich ein Anteil von 96,62 % [17]. Der pU berechnet aus beiden Studienangaben den nach Studiengröße gewichteten Mittelwert (92,37 %).

### *Schritt 3a3: Anteil der Urothelkarzinome an sonstigen oder nicht näher bezeichneten Harnorgankarzinomen*

Schließlich entnimmt der pU Angaben zum Anteil der Urothelkarzinome an Karzinomen sonstiger oder nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) aus 3 Studien: Eine zwischen 1973 und 2002 durchgeführte epidemiologische Studie aus den USA von Swartz et al. [18] lässt auf einen Anteil von 54,98 % schließen, die auf einer Auswertung von Inzidenzangaben aus 9 US-amerikanischen Krebsregistern des National Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) basiert. Aus der bereits oben aufgeführten Publikation zum Projekt RARECARE entnimmt der pU einen Anteil von 65,68 % [16]. Einer weiteren Auswertung des SEER-Registers aus den USA mit Daten zu den Jahren 2004 und 2016 von Wenzel et al. [19] entnimmt der pU zudem einen Anteil von 52,91 %. Anschließend berechnet der pU auch hier den nach Studiengröße gewichteten Mittelwert (60,35 %).

### *Schritt 3a4: prozentualer Anteil an den verschiedenen Harnorganen an allen Urothelkarzinomen*

Im nächsten Rechenschritt ermittelt der pU – auf Grundlage der in Schritt 2 ausgewiesenen Anzahlen der Neuerkrankungen sowie der Anteilswerte aus Schritt 3a1 bis 3a3 – die prozentuale Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der verschiedenen Harnorgane bezogen auf alle Urothelkarzinome. Es ergeben sich 86,82 % Urothelkarzinome der Harnblase (ICD-10 C67), 11,13 % Urothelkarzinome des Nierenbeckens (ICD-10 C65) oder des Harnleiters (ICD-10 C66) und 2,05 % Urothelkarzinome sonstiger oder nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) für das Jahr 2019.

### **Schritt 3b: Übertragung der Anteile auf das Jahr 2024**

Diese prozentuale Verteilung überträgt der pU auf die für das Jahr 2024 prognostizierte Inzidenz für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67: 17 516, siehe Schritt 1). Der pU nimmt an, dass 79,73 % aller Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinomen ein Urothelkarzinom aufweisen (siehe Schritt 3a1) und berechnet so 13 965 (= 17 516 × 79,73 %)

Patientinnen und Patienten. Basierend auf Schritt 3a4 geht der pU davon aus, dass die Urothelkarzinome der Harnblase (ICD-10 C67) einen Anteil von 86,82 % an allen Urothelkarzinomen ausmachen und nimmt somit an, dass die errechneten 13 965 Patientinnen und Patienten 86,82 % aller Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom darstellen. Im Umkehrschluss ergibt sich entsprechend ein Anteil von 13,18 % (eigene Berechnung) für die Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinomen anderer Harnorgane (ICD-10 C65, C66, C68), die der pU hinzuaddiert. Hierdurch weist der pU insgesamt 16 085 (=  $13\,965 \div 86,82\%$ ) Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom (ICD-10 C65 bis C68) im Jahr 2024 aus.

#### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom**

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom als Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV nach Union for International Cancer Control (UICC). Diese ermittelt er wiederum über 2 verschiedene Populationen:

- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung sich bei Erstdiagnose im Stadium IV befindet (Schritt 4a)
- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstdiagnose im Stadium I bis III im Krankheitsverlauf in das Stadium IV progrediert (Schritt 4b)

Dabei greift er ausschließlich auf Angaben zum Harnblasenkarzinom (C67) zurück.

##### ***Schritt 4a: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose***

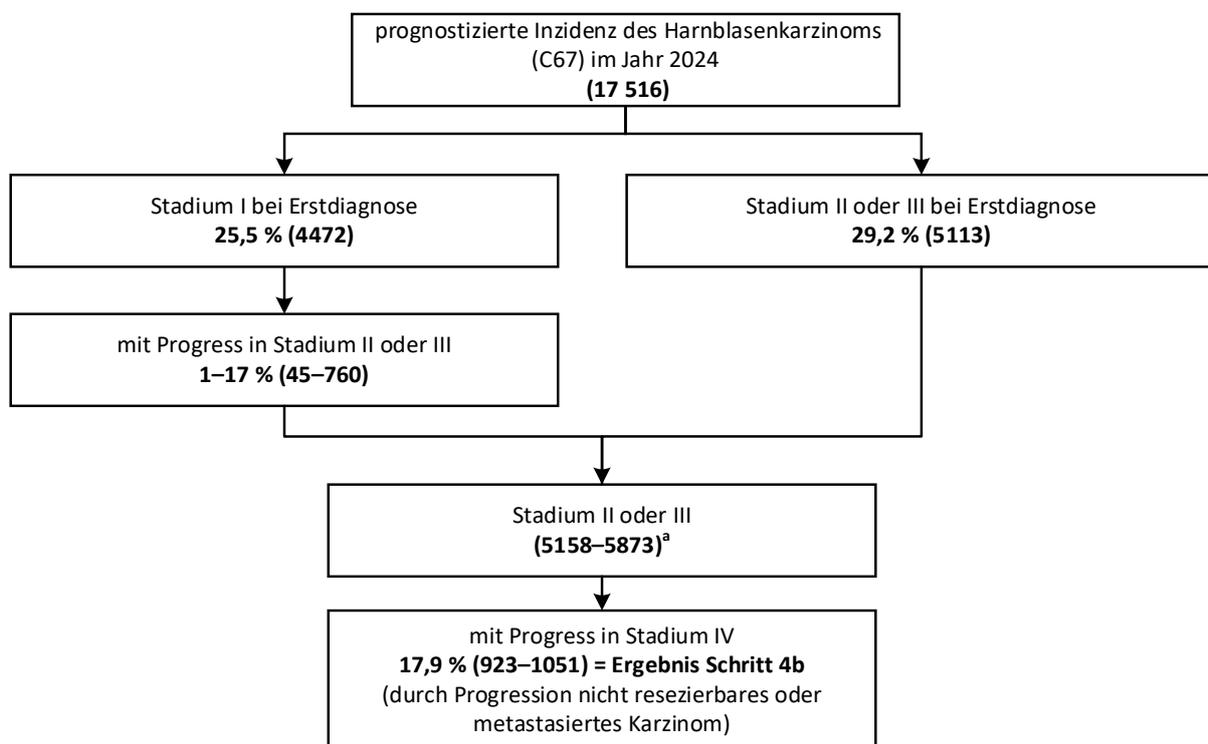
Der pU führt zunächst aus, dass gemäß der ICD-10-Klassifikation In-situ-Tumore (Tis) und nicht invasive papilläre Tumore (Ta) der Harnblase nicht als bösartig klassifiziert werden und demnach in den Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms nicht enthalten sind. Bei der Berechnung der prozentualen Anteile der Stadien wurden Patientinnen und Patienten im Stadium 0 daher gänzlich ausgeschlossen. Er geht davon aus, dass dieses Tumorstadium die ICD-10-Codes D09.0 (Carcinoma in situ der Harnblase) und D41.4 (Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Harnblase) umfasst, die nicht für das Anwendungsgebiet relevant sind.

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom bei Erstdiagnose legt der pU Daten aus 8 Landeskrebsregistern vor [6,7,10-15], bildet über diese hinweg das arithmetische Mittel und erhält unter Einbezug von Fällen mit unbekanntem Stadium folgende Verteilung der Stadien bei Erstdiagnose: Unbekanntes Stadium: 40,4 %, Stadium I: 25,5 %, Stadium II: 18,2 %, Stadium III: 11,0 % sowie Stadium IV: 8,9 %.

Durch Übertragung des Anteils für Stadium IV in Höhe von 8,9 % auf die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom aus Schritt 3 ergeben sich 1437 Patientinnen und Patienten, die laut pU bei Erstdiagnose ein nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom aufweisen.

**Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren**

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren über mehrere Teilschritte, die in Abbildung 2 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



a. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU

Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 3b (Patientinnen und Patienten früherer Stadien mit Progression)

**Neu erkrankte Patientinnen und Patienten in den Stadien I, II, und III bei Erstdiagnose im Jahr 2024**

Der pU legt zunächst als Ausgangsbasis seiner Berechnungen die Anzahl inzidenter Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom aus Schritt 1 zugrunde. Auf diese Anzahl überträgt er anschließend die in Schritt 4a gewonnenen Anteile für die Stadien I bis III und bestimmt 4472 Patientinnen und Patienten im Stadium I (25,5 %) und 5113 Patientinnen und Patienten in Stadium II oder III (29,2 %) nach UICC.

*Patientinnen und Patienten mit Progress von Stadium I in Stadium II oder III*

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung innerhalb 1 Jahres von Stadium I in das Stadium II oder III progrediert. Den entsprechenden Anteilswert operationalisiert er über die Wahrscheinlichkeit einer Tumorprogression nach einer transurethralen Resektion (TUR) der Blase, die laut pU üblicherweise vorgenommen wird, um den Tumor zu entfernen. Hierzu entnimmt der pU einer Publikation von Sylvester et al. [20] eine Anteilsspanne von 1 % bis 17 %, unter der Annahme, dass bei allen Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom im Stadium I eine TUR durchgeführt wird. Diese ermittelten Sylvester et al. anhand der Studienpopulationen von 7 Phase-III-Studien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), welche Daten des Zeitraums 1979 bis 1989 umfassen. Für die Analyse wurden Daten von 2596 Patientinnen und Patienten ausgewertet, die nach einer TUR der Blase prophylaktische Behandlungen erhielten.

Er überträgt die ermittelte Anteilsspanne auf die Patientenzahl mit Stadium I bei Erstdiagnose (4472) und berechnet 45 bis 760 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung laut pU in Stadium II oder III progrediert.

*Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit Stadium II oder III*

Der pU bildet die Summe aus der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Stadium II oder III bei Erstdiagnose (5113) und durch Progress (45 bis 760). Nach eigener Berechnung auf Basis dieser Anzahlen des pU ergeben sich 5158 bis 5873 Patientinnen und Patienten.

*Progression von Stadium II oder III in Stadium IV*

Schließlich ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung von Stadium II und III in das Stadium IV progrediert. Dies operationalisiert er über eine Tumorprogression mit Fernmetastasen nach einer radikalen Zystektomie. Den Anteil derjenigen, deren Tumor nach radikaler Zystektomie progrediert, entnimmt der pU einer deutschen retrospektiven Studie von Hautmann et al. [21] zu Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase, die zwischen 1986 und 2003 eine radikale Zystektomie erhielten. Bei 17,9 % der Patientinnen und Patienten traten nach der Operation Fernmetastasen (mediane Zeit zur Metastasierung 12 Monate) und damit ein Fortschreiten der Erkrankung in Stadium IV nach UICC auf.

Er überträgt den Anteilswert von 17,9 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Stadium II oder Stadium III und ermittelt eine Anzahl von 923 bis 1051 Patientinnen und Patienten mit Progress aus den Stadien II oder III in das Stadium IV.

Durch Zusammenführung der Schritte 4a und 4b resultieren in Summe 2360 bis 2488 Patientinnen und Patienten in Schritt 4 (siehe Abbildung 1).

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet (5a) oder nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (5b)**

Der pU greift auf die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zum Harnblasenkarzinom aus dem Jahr 2020 [22] zurück und entnimmt die Angabe, dass für 30 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Cisplatin nicht geeignet ist (Schritt 5b). Diese Aussage verweist auf eine retrospektive amerikanische Registerstudie von Dash et al. [23], in die Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase nach einer Operation im Zeitraum zwischen Januar 1990 bis März 2005 eingeschlossen wurden. Als einzige Kriterium, ob eine Cisplatin-basierte Therapie für Patientinnen und Patienten geeignet sei oder nicht, wurde eine eingeschränkte Nierenfunktion betrachtet, welche durch eine Kreatininclearance von < 60 ml/min operationalisiert wurde. Durch die Verwendung verschiedener Berechnungsverfahren für die Bestimmung der Nierenfunktion (Formel nach Cockcroft-Gault bzw. Jelliffe) ergibt sich in der Studie eine Anteilsspanne von ca. 30 % bis 50 %. Im Umkehrschluss gibt der pU für Schritt 5a an, dass folglich 50 % bis 70 % der Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Cisplatin geeignet seien.

Der pU überträgt die jeweiligen Anteilswerte mit dem Ergebnis aus Schritt 4 und weist eine Spanne von 1180 bis 1742 Patientinnen und Patienten aus, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Schritt 5a) und 708 bis 1244 Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Schritt 5b).

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 87,0 % [24,25] ermittelt der pU eine Anzahl von

- 1027 bis 1515 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und
- 616 bis 1082 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2.

Dabei umfasst die Angabe des pU für Fragestellung 2 auch diejenigen Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und mit Indikation für eine Erstlinienbehandlung, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 3).

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

### **Zu Schritt 1 bis Schritt 3: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Jahr 2024**

Das Vorgehen des pU, die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom für das Jahr 2024 zu identifizieren, ist an mehreren Stellen mit Unsicherheit behaftet.

Zunächst ist für den Schritt 2 darauf hinzuweisen, dass dem neusten Datenstand der ZfKD-Datenbankabfrage vom 05.09.2024 [26] aktuellere Fallzahlen für das Jahr 2022 mit 19 836 (Frauen: 5728 und Männer: 14 108) Neuerkrankungen entsprechend der ICD-10-Codierungen C65 bis C68 entnehmen zu entnehmen sind. Auch für das Harnblasenkarzinom ergibt sich eine abweichende prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2024 (Schritt 1), sofern die Extrapolation auf Basis der neusten verfügbaren Daten vorgenommen wird.

Der vom pU in Schritt 3a1 (Anteil der Urothelkarzinome an Harnblasenkarzinomen) zugrunde gelegte geschlechtsübergreifende Anteil von 79,73 % für das Urothelkarzinom an allen Harnblasenkarzinomen liegt im Vergleich zu Angaben aus vorangegangenen Verfahren zu Urothelkarzinomen der Harnblase, in denen ein Anteil um die 90 % berichtet wurde [27-30], niedriger.

In Schritt 3a2 (Anteil der Urothelkarzinome an Nierenbecken- oder Harnleiterkarzinomen) und Schritt 3a3 (Anteil der Urothelkarzinome an sonstigen oder nicht näher bezeichneten Harnorgankarzinomen) entnimmt der pU zudem Angaben zu einer prävalenten Population aus der Publikation zu Vissers et al. [16] und überträgt diese auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten. Der Publikation sind auch die entsprechenden Angaben zu inzidenten Patientinnen und Patienten zu entnehmen, die etwas niedriger liegen. Diese scheinen insgesamt hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die inzidenten Fälle in Schritt 2 methodisch geeigneter zu sein, auch wenn die Angaben des pU in einer ähnlichen Größenordnung liegen.

### **Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom**

Die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom über die Patientengruppe im Stadium IV bei Erstdiagnose (4a) zuzüglich derjenigen mit einem Progress nach Erstdiagnose im Stadium I bis III (4b) ist insgesamt mit Unsicherheit verbunden, da das für das Anwendungsgebiet relevante nicht resezierbare Urothelkarzinom bei Erstdiagnose auch ein früheres Stadium als IV nach UICC aufweisen könnte, wie der pU auch teilweise thematisiert. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der pU bei der Berechnung der Stadienverteilung ausschließlich Auswertungen zum Harnblasenkarzinom verwendet, was einen weiteren Unsicherheitsaspekt darstellt.

***Zu Schritt 4a: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose***

Der pU schließt für die Berechnung des Anteilswerts auch Patientinnen und Patienten in die Grundgesamtheit der Anteilsbestimmung ein, für die keine Angaben zum UICC-Stadium verfügbar sind. Dies führt in der oberen Grenze tendenziell zu einer Unterschätzung der Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit Stadium IV und den weiteren Stadien I bis III, die im Rahmen der Berechnung der Patientinnen und Patienten mit Progression in Schritt 3b herangezogen werden.

Durch die Angabe einer Spanne für das relevante Stadium mithilfe von Auswertungen, die zum einen die Fälle mit unbekanntem Stadium umfassen und zum anderen diese Fälle ausschließen, könnte in diesem Berechnungsschritt der Unsicherheit besser Rechnung getragen werden.

***Zu Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren***

Zunächst ist unklar, weshalb der pU bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Progression als Ausgangsbasis die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms aus dem Jahr 2024 zugrunde legt und Urothelkarzinome anderer Lokalisation unberücksichtigt lässt. Zudem bezieht sich die vom pU herangezogene Anteilswertspanne (1 % bis 17 %) für Patientinnen und Patienten mit Progress des Urothelkarzinoms von Stadium I in Stadium II oder III aus der Publikation von Sylvester et al. [20] auf das Progressionsrisiko nach 1 Jahr. Es sind jedoch auch Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, deren Erkrankung nach einem längeren Zeitraum in die entsprechenden Stadien progrediert. Derselben Quelle sind auch Angaben für die 5-Jahres-Progression zu entnehmen (6 % bis 45 %). Des Weiteren liegen dem vom pU herangezogenen Anteilswert der unteren Grenze für das Progressionsrisiko neben Patientinnen und Patienten mit Stadium I auch Patientinnen und Patienten mit einer Erkrankung im Tumorstadium 0 zugrunde. Hierzu ist anzumerken, dass die Studie sich auf die Versorgungssituation der Jahre 1979 bis 1989 bezieht und Sylvester et al. in ihrer im Jahr 2006 veröffentlichten Publikation bereits anmerken, dass die ermittelten Progressionsrisiken angesichts aktuellerer klinischer Praktiken eher überschätzt sind [20].

Es liegen zudem Hinweise vor, dass der Anteil der Tumorprogression mit Fernmetastasen nach einer radikalen Zystektomie auch höher als die vom pU veranschlagten 17,9 % liegen kann. Einer Publikation von Mason et al. [31]. lässt sich hierfür ein Anteilswert von 29 % (Follow-up im Median 15,3 Jahre) entnehmen. Dabei handelt es sich um das Ergebnis einer Untersuchung von 2795 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Blase, bei denen an einer US-amerikanischen Universitätsklinik zwischen August 1971 und Februar 2016 eine radikale Zystektomie mit kurativer Absicht durchgeführt wurde, wovon 812 der Patientinnen und Patienten Fernmetastasen entwickelten.

Abschließend ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass Patientinnen und Patienten, deren Tumor zunächst nicht invasiv ist und mit einem anderen ICD-10-Code codiert wird (Code D09.0 für Carcinoma in situ der Harnblase sowie Code D41.4 für Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Harnblase), einen Progress zu einer invasiven Form des Tumors erleiden können. Es bleibt unklar, ob mit den herangezogenen Daten sämtliche dieser Patientinnen und Patienten bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt sind.

#### **Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet (5a) oder nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (5b)**

Der pU geht bei seinen Berechnungen implizit davon aus, dass 100 % der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung mit einer systemischen Erstlinientherapie behandelt werden. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet (5a) oder nicht geeignet ist (5b) kann abweichen, wenn die Ermittlung des Anteilswerts auf einer Population einschließlich derjenigen Patientinnen und Patienten, die keine systemische Erstlinientherapie erhalten, basiert. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab [30] wurde beispielsweise eine Anteilsspanne von 38,8 % bis 45,7 % unter denjenigen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom berichtet, die eine systemische Erstlinientherapie (Chemotherapie oder Immuntherapie) erhalten haben. Diese Angaben stammen zum einen aus einer bevölkerungsbasierten niederländischen Studie von Richters et al. [32] und zum anderen aus einer retrospektiven US-amerikanischen Kohortenstudie von Bilen et al. [33], in die die oben genannten Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 2016 bis 2019 bzw. 01.01.2015 bis 30.06.2019 eingeschlossen wurden [32,33]. Insgesamt führt die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten haben, in der Untergrenze zu einer Überschätzung.

Die vom pU angesetzten Anteilsspannen sind zudem unsicher, da sich die in der S3-Leitlinie ausgewiesene Spanne von 30 % bis 50 % [22] auf eine Studie bezieht [23], in der für die Cisplatin-Eignung bzw. Nichteignung die Nierenfunktion als einziges Kriterium betrachtet wurde. Der S3-Leitlinie [22] sind einschließlich der Nierenfunktion insgesamt 5 Kriterien zu entnehmen – mit der Empfehlung, dass Patientinnen und Patienten, die zumindest 1 dieser Kriterien erfüllen, nicht mit cisplatinbasierter Chemotherapie behandelt werden sollten. Darunter fallen beispielsweise ein World Health Organization (WHO) oder Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von  $\geq 2$  sowie eine Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klasse  $> III$  [22]. Weiterhin beziehen sich die Anteilswerte nur auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine Operation erhalten haben, sodass unklar ist, inwieweit die Angaben abweichen können, wenn zusätzlich Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener nicht resezierbarer Erkrankung berücksichtigt werden. Zudem überträgt der pU die Anteilsspannen zu Schritt 5a und 5b so auf Schritt 4, sodass sich die entsprechenden Obergrenzen zu einem Wert von größer als

100 % addieren lassen. Aus diesem Grund liegt die Summe der Spannen zu Schritt 5 in der Untergrenze niedriger und in der Obergrenze höher als die Angabe zu Schritt 4. In Summe führt das Vorgehen des pU bezogen auf die Angaben in Schritt 4 zu einer Unterschätzung der Untergrenze und eine Überschätzung der Obergrenze.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass sich die vom pU ermittelten Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nur auf die Fragestellung 1 und Fragestellung 2 beziehen und keine Angaben zu Fragestellung 3 vorliegen. Basierend auf den oben genannten Studien von Richters et al. [32] und Bilen et al. [33] ließen sich zumindest von denjenigen Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten bestimmen, die eine Cisplatin-basierte Erstlinientherapie, eine Carboplatin-basierte Erstlinientherapie oder weder Cisplatin noch Carboplatin erhalten haben. In den Studien von Richters et al. [32] und Bilen et al. [33] lag die Verteilung zu diesen Patientinnen und Patienten in folgender Größenordnung:

- 42,7 % Cisplatin, 47,4 % Carboplatin und 9,8 % weder Cisplatin noch Carboplatin in der Studie von Richters et al. [32]
- 37,6 % Cisplatin, 30,2 % Carboplatin und 32,2 % weder Cisplatin noch Carboplatin in der Studie von Bilen et al. [33]

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU erwartet für die nächsten 5 Jahre, dass die Inzidenz und Prävalenz für das Harnblasenkarzinom auf einem konstanten Niveau bleibt. Er geht zudem davon aus, dass diese Entwicklung für die Gesamtheit der Urothelkarzinome zu erwarten ist.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Pembrolizumab <sup>b</sup>	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom,	1643–2597 <sup>c</sup>	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher. Maßgebliche Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unterschätzende Faktoren, wie insbesondere die Ermittlung der Anteilswerte der UICC-Stadien unter Einbezug von Fällen mit unbekanntem Stadium in der Obergrenze als auch</li> <li>▪ überschätzende Faktoren zumindest für die Untergrenze, wie die implizite Annahme des pU, dass alle Patientinnen und Patienten für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind.</li> </ul>
	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Fragestellung 1)	1027–1515	
	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2) <sup>d</sup>	616–1082	
	für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 3)	-	Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag keine Aufteilung nach den Fragestellungen 1, 2 und 3 vor (ausschließlich für 1 und 2), sodass in Modul 3 A keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 3 vorliegen.
<p>a. Angaben des pU  b. Pembrolizumab wird in Kombination mit Enfortumab Vedotin angewendet [1,2].  c. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU  d. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1):
  - Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)
- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2):
  - 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)
- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 3):
  - Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
    - Atezolizumab als Monotherapie
    - Pembrolizumab als Monotherapie
    - Best supportive Care
  - unter Berücksichtigung des Programmed-Death-Ligand(PD-L1)-Status und des Allgemeinzustandes

Die Fragestellung 3 erfolgte nach Einreichung des Dossiers, sodass in Modul 3 A keine Angaben zu Fragestellung 3 vorliegen. Demnach werden im Folgenden ausschließlich die Kosten zu Fragestellung 1 und 2 dargestellt und anschließend bewertet.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin entsprechen den Fachinformationen [1,2]. Dabei berücksichtigt der pU für Pembrolizumab sowohl eine 3-wöchentliche Anwendung als auch eine 6-wöchentliche Anwendung. Die Behandlung mit Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin soll laut Fachinformation bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer

inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zum Behandlungsmodus von Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin sowie Avelumab entnimmt er den Fachinformationen bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [34-37].

Der pU nimmt für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und auch für Avelumab (für beide Kombinationstherapien) die Behandlungsdauer von jeweils rechnerisch 1 Jahr an. Unter dieser Annahme sind die Angaben zur Behandlungsdauer grundsätzlich nachvollziehbar. Der Fachinformation von Avelumab [36] lässt sich allerdings eine geringere Anzahl an Behandlungszyklen entnehmen. Im Rahmen der Zulassungsstudie von Avelumab (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) wurden Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom in die Zulassungsstudie von Avelumab eingeschlossen, deren Erkrankung unter 4 bis 6 Zyklen einer platinbasierten Erstlinien-Induktionstherapie nicht fortgeschritten war. Basierend auf dieser Angabe würde sich für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin eine kürzere Behandlungsdauer von jeweils 4 bis 6 Behandlungszyklen ergeben, sodass sich hieraus auch folglich für die anschließende Erhaltungstherapie mit Avelumab im 1. Behandlungsjahr eine geringere Anzahl an Behandlungszyklen ergibt.

Der pU legt für die Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Carboplatin jeweils 6 Behandlungszyklen zugrunde. Die Angabe ist gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [37] grundsätzlich nachvollziehbar. Demnach sollte die Behandlung bis zum Erreichen einer kompletten Remission durchgeführt werden, wobei danach noch 2 Zyklen verabreicht und die Behandlung dann unterbrochen werden sollte. In der Regel werden 4 bis 6 Zyklen verabreicht [37]. Dies steht – wie im vorherigen Abschnitt beschrieben – auch im Einklang mit den Angaben zu den Behandlungszyklen in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Avelumab [36]. Insgesamt lässt sich hieraus eine kürzere Behandlungsdauer von 4 Zyklen im Sinne einer unteren Grenze ableiten, sodass eine Spanne von 4 bis 6 Zyklen angemessener ist. Auch für Avelumab ergibt sich hieraus mit Bezug auf das 1. Behandlungsjahr eine geringere Anzahl an Behandlungszyklen.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Enfortumab Vedotin, Pembrolizumab, Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und Avelumab entsprechen den Fachinformationen [1,2,34-36]. Die Angaben zum Verbrauch von Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin entnimmt der pU der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA [37].

Der Verbrauch von Enfortumab Vedotin richtet sich nach dem Körpergewicht [2]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 in Höhe von 77,7 kg [38] zugrunde. Der Verbrauch von Gemcitabin und Cisplatin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [34,35]. Hier legt der pU für seine Berechnungen die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [38] zugrunde und weist eine KOF von 1,91 m<sup>2</sup> aus.

Für Gemcitabin setzt der pU eine Dosis von je 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Behandlungstag [37] an. Für die Dosierung von Carboplatin legt er die Calvert-Formel von  $4,5 \times (\text{Glomeruläre Filtrationsrate [GFR]} + 25)$  aus der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA [37] zugrunde. Um hieraus den Verbrauch zu bestimmen, nimmt der pU zudem eine durchschnittliche GFR von 60 ml/min an und berechnet so eine Dosis pro Gabe von 382,5 mg.

Analog zum vorherigen Abschnitt II 2.1 kann der vom pU ermittelte Jahresverbrauch für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin (und folglich für die anschließende Erhaltungstherapie mit Avelumab im 1. Behandlungsjahr) niedriger liegen, sofern eine geringe Anzahl an Behandlungszyklen zugrunde gelegt wird.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2024 wieder.

Es ist darauf hinzuweisen, dass für Cisplatin in der Wirkstärke 50 mg höhere Kosten entstehen als vom pU veranschlagt, da er nicht ausschließlich Durchstechflaschen des gleichen Herstellers kombiniert. Zudem liegt für Gemcitabin (in der Kombination mit Carboplatin) eine wirtschaftlichere Option vor, wenn pro Behandlungstag 1 Durchstechflasche zu je 2000 mg statt 2 Durchstechflaschen zu je 1000 mg zugrunde gelegt wird.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt Kosten für die Verabreichung der Infusionen für alle Wirkstoffe an (Einheitlicher-Bewertungsmaßstab[EBM]-Ziffer 02100, 02101) [39]. Dies ist nachvollziehbar.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten im Rahmen der Begleitmedikation gemäß Fachinformation [34] für die Hydrierung (0,9 %ige Natriumchloridlösung) und für die forcierte Diurese mit Mannitol. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich bei den vom pU zugrunde gelegten Präparaten abweichende Apothekenrabatte in der Lauer-Taxe entnehmen lassen und damit insgesamt die Kosten im Rahmen der Begleitmedikation abweichen.

Laut Fachinformation von Avelumab [36] ist vor den ersten 4 Infusionen eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Der pU berücksichtigt diese Kosten nicht.

Zudem können für Enfortumab Vedotin, Gemcitabin sowie Carboplatin gemäß Fachinformation bzw. der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA unterschiedliche Kosten für die Überwachung verschiedener (Blut-)Parameter angesetzt werden, welche der pU nicht veranschlagt [34,35,37].

Der pU berücksichtigt für alle Wirkstoffe Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. von Zytostatika gemäß Hilfstaxe und veranschlagt 100 € je Zubereitung. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [40,41].

Wird für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin als auch für Avelumab (für das 1. Behandlungsjahr) eine geringere Anzahl an Behandlungen veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.1), so fallen entsprechend niedrigere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Hilfstaxe an.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 192 080,77 € bis 193 052,48 €. Die Untergrenze umfasst dabei die Kosten bei einer 6-wöchentlichen Anwendung von Pembrolizumab und die Obergrenze die Kosten einer 3-wöchentlichen Anwendung von Pembrolizumab. Die Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Enfortumab Vedotin fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin liegen die Arzneimittelkosten – trotz Veranschlagung von Durchstechflaschen unterschiedlicher Hersteller für Cisplatin – bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) insgesamt in einer plausiblen Größenordnung. Die Arzneimittelkosten von Avelumab als Erhaltungstherapie sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass unter Berücksichtigung einer kürzeren Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) geringere Arzneimittelkosten für Cisplatin, Gemcitabin und Avelumab (für das 1. Behandlungsjahr) entstehen.

Für Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin sind die Arzneimittelkosten auf Basis von 6 Zyklen – trotz des Vorliegens einer wirtschaftlicheren Option für Gemcitabin – in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten von Avelumab als Erhaltungstherapie sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass unter Berücksichtigung einer kürzeren Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) geringere Arzneimittelkosten für Carboplatin, Gemcitabin und Avelumab (für das 1. Behandlungsjahr) entstehen

Es fallen für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie – bis auf Cisplatin – (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Zudem können die Kosten für die Begleitmedikation von Cisplatin abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Analog zu den Arzneimittelkosten können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und auch für die Erhaltungstherapie von Avelumab (für das 1. Behandlungsjahr) niedriger liegen, wenn eine verkürzte Behandlungsdauer zugrunde gelegt wird.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom	187 350,67	380,10–481,81 <sup>b</sup>	4350,00–5220,00 <sup>b</sup>	192 080,77–193 052,48 <sup>b</sup>	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Enfortumab Vedotin fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Cisplatin + Gemcitabin	Erstlinientherapie bei erwachsenen	8462,87	661,57–695,37	5200,00	14 324,44–14 358,24	Die Arzneimittelkosten sind für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten von Avelumab als Erhaltungstherapie sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Es fallen für Gemcitabin und Avelumab (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.  Es ist darauf hinzuweisen, dass unter Berücksichtigung einer kürzeren Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) geringere Jahrestherapiekosten sowohl für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als auch für Avelumab (für das 1. Behandlungsjahr) entstehen.
Avelumab (Erhaltungstherapie <sup>c</sup> )	Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	82 186,81	513,91	2610,00	85 310,72	

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Carboplatin + Gemcitabin <sup>d</sup>	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist <sup>e</sup>	3600,42	166,14	1800,00	5566,56	<p>Die Arzneimittelkosten sind unter der Annahme von 6 Zyklen in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten von Avelumab als Erhaltungstherapie sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel.</p> <p>Es fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.</p> <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass auf Basis einer kürzeren Behandlungsdauer von 4 bis 6 Zyklen gemäß der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA (siehe Abschnitt II 2.1) geringere Jahrestherapiekosten sowohl für Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin als auch für Avelumab (für das 1. Behandlungsjahr) entstehen.</p>
Avelumab (Erhaltungstherapie <sup>c</sup> )		82 186,81	513,91	2610,00	85 310,72	

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Atezolizumab als Monotherapie Pembrolizumab als Monotherapie Best supportive Care <sup>f</sup> unter Berücksichtigung des PD-L1-Status und des Allgemeinzustandes	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin- und Carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist	k. A.				Es liegen in Modul 3 A keine Angaben zu den Kosten der Fragestellung 3 vor, da die patientenindividuelle Therapie erst nach Dossiereinreichung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde.
<p>a. Angaben des pU            b. Untergrenze entspricht einer 6-wöchentlichen Anwendung von Pembrolizumab zu je 400 mg; Obergrenze entspricht einer 3-wöchentlichen Anwendung zu je 200 mg Pembrolizumab.            c. Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.            d. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use verordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.            e. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.            f. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht mit Pembrolizumab in Kombination Enfortumab Vedotin behandelt werden. Hierzu liefert er allerdings keine quantitativen Angaben. Zudem beschreibt er, dass eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich sei, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen würden.

### II 3 Literatur

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

1. Merck Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Astellas Pharma Europe. Padcev 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Diagnose: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68) [online]. 2024 [Zugriff: 06.08.2024]. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
4. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand 2024 - 2029 GENESIS-Tabelle 12421-0002 [online]. 2024 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html).
5. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Krebs in Nordrhein-Westfalen Datenbericht 2019 [online]. 2022 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/veroeffentlichungen/berichte/>.
6. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2023 Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2020 [online]. 2023 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: <https://hessisches-krebsregister.de/datenauswertung/berichte-und-veroeffentlichungen/>.
7. Bremer Krebsregister. Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011. 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters [online]. 2014 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/datenauswertung/berichte.html>.
8. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019 - Band 5 der Schriftenreihe Bayerisches Krebsregister [online]. 2023 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: [https://www.lgl.bayern.de/gesundheits/krebsregister/auswertung\\_forschung/jahresberichte/index.htm](https://www.lgl.bayern.de/gesundheits/krebsregister/auswertung_forschung/jahresberichte/index.htm).
9. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen. Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017 - 2018 [online]. 2020 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: <https://www.kkn.de/auswertungen/jahresberichte/>.

10. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2022/23 [online]. 2022 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: <https://www.krebsregister-rlp.de/datenauswertung/oeffentliche-berichterstattung>.
11. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein - Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017 [online]. 2021 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/ueber-uns/veroeffentlichungen>.
12. Klinische Krebsregister Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2012 – 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: <https://www.krebsregister-sachsen.de/auswertungen/jahresberichte.html>.
13. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2023 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern Diagnosejahre 2019-2021 [online]. 2023 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: <https://www.kkr-mv.de/home/forschung-und-datennutzung/jahresberichte/>.
14. Klinische Krebsregister Sachsen-Anhalt. 2021 Jahresbericht Diagnosejahr 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: <https://www.kkr-lsa.de/datenauswertung/jahresberichte>.
15. Klinisches Krebsregister Brandenburg und Berlin. Jahresbericht 2019 - Berichtsjahre 2009-2018 [online]. 2020 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: <https://kkrbb.de/landesbezogene-auswertungen-zum-krebsgeschehen-und-zur-onkologischen-versorgung/>.
16. Visser O, Adolfsson J, Rossi S et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. Eur J Cancer 2012; 48(4): 456-464. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.031>.
17. Busby JE, Brown GA, Tamboli P et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: A single-center experience. Urology 2006; 67(3): 518-523. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.09.010>.
18. Swartz MA, Porter MP, Lin DW et al. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. Urology 2006; 68(6): 1164-1168. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.08.1057>.
19. Wenzel M, Nocera L, Collà Ruvolo C et al. Incidence rates and contemporary trends in primary urethral cancer. Cancer Causes Control 2021; 32(6): 627-634. <https://doi.org/10.1007/s10552-021-01416-2>.
20. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. Eur Urol 2006; 49(3): 466-465. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031>.
21. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC et al. Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Results of a Surgery Only Series in the Neobladder Era. J Urol 2006; 176(2): 486-492. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.038>.

22. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie - Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 - März 2020. AWMF-Registernummer: 032/038OL [online]. 2020 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version\\_2.0/LL\\_Harnblasenkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf).
23. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006; 107(3): 506-513. <https://doi.org/10.1002/cncr.22031>.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung- Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August [online]. 2023. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2023Bund\\_August\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf).
25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 31.03.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
26. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Fallzahlen zur Inzidenz für das Jahr 2022 zu den Diagnose Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Letzte Aktualisierung: 05.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 06.11.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
27. Merck Serono, Pfizer Pharma. Avelumab (Bavencio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/658/#dossier>.
28. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/672/#dossier>.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 12.12.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a24-70\\_nivolumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a24-70_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
30. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 Y [online]. 2024 [Zugriff: 12.12.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7761/2024\\_06\\_19\\_Modul3Y\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7761/2024_06_19_Modul3Y_Nivolumab.pdf).

31. Mason J, Hasnain Z, Miranda G et al. Prediction of Metastatic Patterns in Bladder Cancer: Spatiotemporal Progression and Development of a Novel, Web-based Platform for Clinical Utility. *Eur Urol Open Sci* 2021; 32: 8-18. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2021.07.006>.
32. Richters A, Boormans JL, van der Heijden MS 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. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.08.009>.
33. Bilen MA, Robinson SB, Schroeder A et al. Clinical and Economic Outcomes in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-Line Systemic Treatment (the IMPACT UC I Study). *Oncologist* 2023; 28(9): 790-798. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad174>.
34. Accord Healthcare. Fachinformation: Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. April. 2023.
35. AqVida. Fachinformation: Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember. 2018.
36. Merck Serono Europe. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2024.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2023.
38. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
39. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal [online]. 2024 [Zugriff: 17.07.2024]. URL: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
41. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).